

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicant(s): Biedermann et al.
Application No.:
Filed: HEREWITH
Title: ARYL-SUBSTITUTED
PYRIDYLALKANE, ALKENE, AND
ALKINE CARBOXAMIDES USEFUL
AS CYTOSTATIC AND
IMMUOSUPPRESSIVE AGENTS ✓
Group Art Unit:
Examiner:

) CERTIFICATE OF MAILING BY "EXPRESS MAIL"
) "Express Mail" Mailing Label Number
) EL 485 057 843 US
) Date of Deposit June 16, 2000
) I hereby certify that this paper or fee is b
deposited with the United States Postal Serv
) "Express Mail Post Office to Addressee" Serv
under 37 CFR §1.10 on the date indicated abo
) and is addressed to the Commissioner of Pate
and Trademarks, Washington, D.C. 20231.
) ED PRICE
) (Typed or printed name of person mailing)
) *E. Price*
)
(Signature of person mailing)

TRANSMITTAL OF CERTIFIED COPY OF
FOREIGN PRIORITY DOCUMENT

Honorable Commissioner of Patents
and Trademarks
ATTENTION: Assistant Commissioner
for Patents
Washington, D.C. 20231

Dear Sir:

Enclosed herewith is a certified copy of the foreign
priority document, DE 19756261.2, filed 17 December 1997,
which is submitted to comply with 35 U.S.C. §119, in respect
of the above-identified application.

Respectfully submitted,

FITCH, EVEN, TABIN & FLANNERY

By

James P. Krueger ✓

James P. Krueger
Registration No. 35,234

Date: June 16, 2000

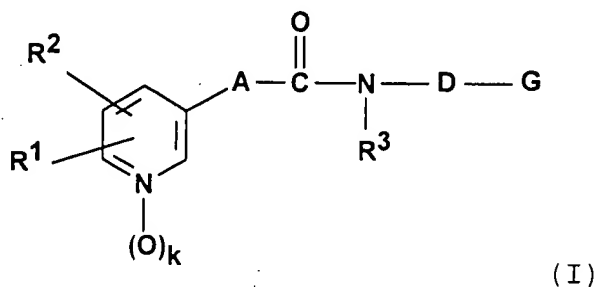
FITCH, EVEN, TABIN & FLANNERY
120 S. LaSalle St., Suite 1600
Chicago, Illinois 60603
(312) 577-7000



Jerofsky

ZUSAMMENFASSUNG

Die Erfindung betrifft neue, mit einem Aryl- bzw. Heteroarylrest substituierte Pyridylalkan-, Pyridylalken- und Pyridylalkinsäureamide der allgemeinen Formel (I)



mit einem gesättigten oder ein- oder mehrfach ungesättigten Kohlenwasserstoffrest in der Carbonsäuregruppierung, Verfahren zur Synthese dieser Verbindungen, diese enthaltende Arzneimittel und deren Herstellung, sowie deren therapeutische Verwendung, insbesondere als Zytostatika und Immunsuppressiva, beispielsweise bei der Behandlung oder Prophylaxe verschiedener Arten von Tumoren und Kontrolle von Immunreaktionen, wie Autoimmunerkrankungen.

NEUE ARYLSUBSTITUIERTE PYRIDYLALKAN-, ALKEN- UND ALKIN-CARBONSÄUREAMIDE

Die Erfindung betrifft neue, mit einem Aryl- bzw. Heteroarylrest substituierte Pyridylcarbonsäureamide mit einem gesättigten oder ein- oder mehrfach ungesättigten Kohlenwasserstoffrest in der Carbonsäuregruppierung, Verfahren zur Synthese dieser Verbindungen, diese enthaltende Arzneimittel und deren Herstellung, sowie deren therapeutische Verwendung, insbesondere als Zytostatika und Immunsuppressiva, beispielsweise bei der Behandlung oder Prophylaxe verschiedener Arten von Tumoren und Kontrolle von Immunreaktionen, beispielsweise von Autoimmunerkrankungen.

Es besteht ein dringender Bedarf an neuen Arzneistoffen bzw. Arzneimitteln für die zytostatische Therapie, welche nicht nur eine starke Wirksamkeit besitzen, sondern im Gegensatz zu vielen klassischen Cancerostatika verringerte Nebenwirkungen ausüben, wobei ein möglichst breites Spektrum an Tumoren einer Behandlung zugänglich gemacht werden soll. Darüber hinaus sollen wirksame Zytostatika für eine effizientere Therapie bereitgestellt werden. Derartige Wirkstoffe sollen bei den genannten Indikationen auch für eine Kombinationstherapie, sei es in Verbindung mit anderen Zytostatika oder mit Bestrahlung (z.B. Röntgen, radioaktiven Elementen wie Kobalt oder Linearbeschleunigern etc.), mit operativem Vorgehen, Wärmebehandlung usw. hervorragend geeignet sein.

Darüber hinaus besteht auf dem Gebiet der Tumorthherapie auch in anderer Hinsicht ein starker Bedarf an neuen Stoffen, beispielsweise zur Überwindung oder Vermeidung von Resistenzen, die im Idealfall auf der Basis neuer Wirkmechanismen die Palette der Cancerostatika bereichern.

Diese Aufgabe wurde durch die Schaffung der in den Ansprüchen im einzelnen definierten, mit einem Aryl- bzw. Heteroarylrest substituierten Pyridylalkan-, -alken-, und alkincarbonsäureamidderivate und diese enthaltende Arzneimittel sowie die Verwendung dieser Stoffe ggf. in Kombination mit anderen geeigneten

ten Wirk- und Hilfsstoffen, insbesondere zur zytostatischen und immunsuppressiven Therapie oder Prophylaxe erfolgreich gelöst. Aus dem Stand der Technik ist bekannt, daß verschiedene, in spezifischer Weise substituierte Pyridinverbindungen pharmakologisch nützliche Eigenschaften aufweisen; diese liegen jedoch im Gegensatz zu den Wirkungen der erfindungsgemäßen Stoffe auf völlig verschiedenen Indikationsgebieten.

So werden in EP 0 210 782 ω -Pyridylalkan- bzw. -alkenamide mit antiallergischer Aktivität beschrieben, welche auf eine 5-Lipoxygenase inhibierende und antihistaminische Wirkung zurückgeführt wird, wobei die Amidkomponente dieser Stoffe einen Piperazin- oder Homopiperazinring enthält und der Pyridinring in 2-, 3- oder 4-Stellung verknüpft sein kann.

Die JP 63.179.869 beschreibt weitere Pyridylamide, ω -Pyridylalkan- und -alkenamide als antiallergisch wirksame Substanzen, die einen substituierten Piperidinring in der Aminkomponente enthalten. Ähnlich strukturierte Stoffe sind in Chem. Pharm. Bull. 37, 100-105 (1989), sowie in J. Med. Chem. 1989, 583-593, mit ebensolchen Eigenschaften genannt.

Die Synthese und pharmakologische Bewertung von heterocyclischen Carboxamiden, die an einem Ende des Moleküls durch völlig unterschiedliche Heterocyclen, wie Thiophen, Chinolin, Indol, Benzimidazol oder Indazol wie auch Pyridin substituiert sein können, sind in J. Med. Chem., 1996, Seiten 4692 -4706 beschrieben. Diesen Stoffen ist jedoch eine gegen Psychosen gerichtete Aktivität zueigen.

Pyridylharnstoffe, Pyridylthioharnstoffe und Pyridylcarbonamide, worin der Amidteil über eine arylsubstituierte Alkylkette mit einem Piperidinring oder Piperazinring verknüpft ist, werden beispielsweise in der EP-A-0 428 434 oder in der Publikation EP-A-0 512 902 als Antagonisten des Neurokininrezeptors und der Substanz P beschrieben. Darüber hinaus werden in der offengelegten EP-A-0 479 601 Pyridyl(alkyl)carbonamide, Pyridyl(alkyl)sulfonamide und analoge Harnstoffe, worin der Amidteil über eine Alkylkette mit einem Piperidinring verbunden ist, als Wirkstoffe mit antiarrhythmischen Eigenschaften offenbart.

Weitere strukturell nahestehende Stoffe stellen die in der EP-A-0 330 026 beschriebenen Piperidinverbindungen dar. Diese bekannten Stoffe zeichnen sich durch eine Anticholinesterase-Wirkung, eine Antiamnesewirkung sowie gegen Hyperkinesie, senile Demenz, Manien und die Alzheimer'sche Krankheit gerichtete Aktivitäten aus.

Aus der WO 94/01402 sind Verbindungen in Form von α,ω -diaryl-substituierte 2-Aminopentan-3-ole bzw. 4-Aminopent-1-en-3-ole, deren Stickstoffatom u.a. anhand nur weniger exemplifizierter Substitutionen durch 3- oder 4-Pyridylcarbonyl, Pyridylalkylcarbonyl oder Pyridylalkencarbonyl substituiert sein kann. Diese bekannten Stoffe stellen jedoch Tachykinin-Antagonisten dar, die zur Behandlung von Schmerzen, Entzündungen, Migräne und Arthritis verwendet werden.

Weitere Amide mit einem Piperidinyrest und spezifisch mehrfachsubstituierten 2-Aryl-4-piperidyl-butylaminen und deren Anwendung als Neurokinin-Antagonisten sind in GB 2 304 714 A genannt, wobei jedoch keine konkreten Stoffbeispiele für eine 3-Pyridylsubstitution als Arylrest offenbart sind.

Von der in der WO 93/14070 publizierten allgemeinen Formel werden u.a. neben Estern, Ethern, Thioethern oder Thioamiden und vielen anderen funktionellen derivaten auch Alkan- und Alkenamide von ω -Imidazolylalkan/alkenaminen mit einer Kette von bis zu 6 C-Atomen als Antagonisten des Histamin-H₃-Rezeptors mit antikonvulsiver, antidepressiver, antiallergischer und antisekretorischer Wirkung umfaßt. Es wird jedoch in dieser Publikation kein einziges Stoffbeispiel für ein Pyridylalkan- oder alkenamid konkret beschrieben oder auch nur erwähnt.

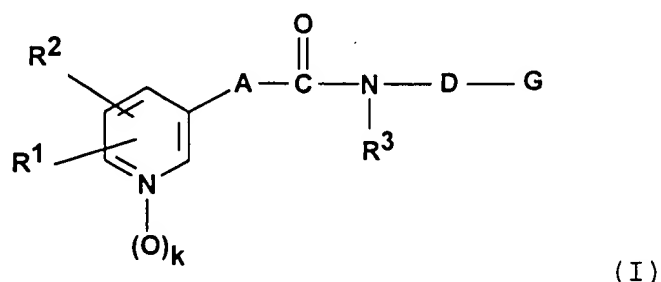
In der WO 91/15 485 wird die Herstellung von Pyridin-3,5-dicarbonsäureestern und -amiden sowie deren Verwendung zur Behandlung von Tumorerkrankungen beschrieben. Diese Stoffe unterscheiden sich von den erfindungsgemäßen, untenstehend definierten Stoffen in ganz wesentlichen Strukturmerkmalen, beispielsweise durch deren Dicarboxylgruppierung am Pyridinring oder das Fehlen der Kohlenwasserstoffkette zwischen dem Pyridinring und der Amidgruppierung. Noch stärkere Strukturunterschiede weisen die in der WO 89/07443 offenbarten Verbindungen in Form von op-

tisch reinem R(-)-Niguldipin und weiteren analogen Dihydropyridinen mit zytotoxischer Wirksamkeit aus. Im Vergleich zu diesen bekannten Pyridylverbindungen weisen die erfindungsgemäßen Stoffe jedoch unerwarteterweise trotz der starken strukturellen Unterschiede eine bessere Wirksamkeit und ein breiteres Wirkungsspektrum auf, wobei sich die erfindungsgemäßen Therapiemöglichkeiten mit den neuen Stoffen auf die Bekämpfung zahlreicher anderer Tumorarten mit unterschiedlichen Entstehungsmechanismen wie auch auf immunsuppressive Behandlungsmöglichkeiten, wie von Autoimmunerkrankungen erstrecken.

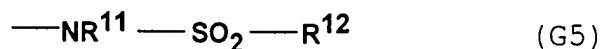
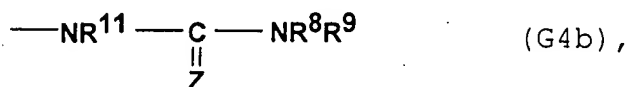
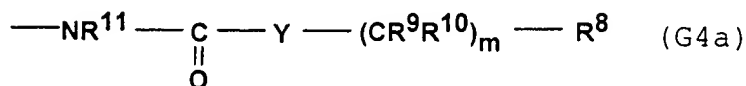
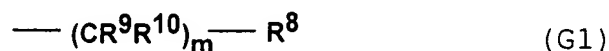
Im Lichte des Standes der Technik war der Befund, wonach die Stoffe gemäß der untenstehend definierten allgemeinen Formel (I) mit den speziellen Substitutionen überlegene pharmakologische Aktivitäten aufweisen, die sie ganz besonders zur Therapie von Tumorerkrankungen über ein breites antiproliferatives Spektrum in hervorragender Weise geeignet machen, nicht zu erwarten.

Ebenso ist der pharmakologische Befund als unerwartet zu bewerten, wonach die erfindungsgemäßen Stoffe neben der zytostatischen Wirksamkeit, insbesondere bei unterschiedlichem Tumorspektrum auch immunsuppressive, darüber hinaus auch günstige abortive Eigenschaften ohne schädlichen mutagenen Effekt aufweisen. Infolge der nunmehr aufgefundenen speziellen Molekülstruktur wird eine weitere Klasse von Stoffen mit u.a. ausgeprägt cancerostatischer, zytostatischer, antiproliferativer und abnormes Zellwachstumshemmender Aktivität mit neuartigem Wirkmechanismus eröffnet.

Die neuen erfindungsgemäß arylsubstituierten Pyridylcarbonsäureamide werden von der folgenden allgemeinen Formel umfaßt:



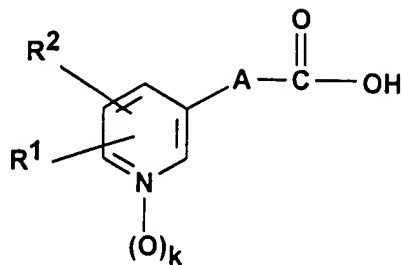
worin **G** aus G1, G2, G3, G4, G5 oder G6 unter der Maßgabe ausgewählt ist, daß **G** mindestens einen aromatischen Ring enthalten muß, wobei G1, G2, G3, G4, G5 und G6 den folgenden Formeln entsprechen:



deren Substituentenbedeutungen weiter unten näher spezifiziert sind.

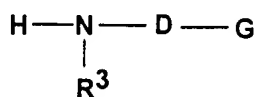
Die Synthese dieser neuen Verbindungen erfolgt mittels an sich bekannter Analogieverfahren, deren zweckmäßige Maßnahmen, Reaktanden wie jeweils geeignete Ausgangs- und Zwischenprodukte sowie Lösemittel untenstehend im einzelnen erläutert werden. Zusammengefaßt beruhen die verschiedenen geeigneten Verfahrensvarianten auf den folgenden Schritten:

Nach dem Verfahren (A) werden Verbindungen der Formel (I) in der Weise dargestellt, daß Carbonsäuren der Formel (II),



(II)

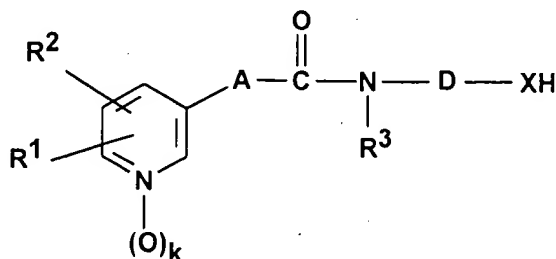
worin R^1 , R^2 , A und k die oben angegebenen Bedeutungen haben, oder ihre reaktiven Derivate mit Verbindungen der Formel (III)



(III)

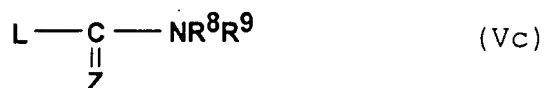
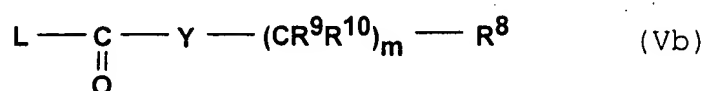
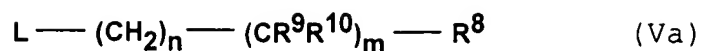
worin D, G und R^3 wie oben definiert sind, beispielsweise in Form ihrer aktivierten Ester, Anhydride, Säurehalogenide insbesondere Säurechloride, oder einfacher niedriger Alkylester als freie Basen oder Säureadditionssalze, ggf. in Gegenwart von Kondensationsmitteln, beispielsweise Carbodiimiden, in einem geeigneten, vorzugsweise inerten Lösungsmittel oder polarem aprotischem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, sowie ggf. in Anwesenheit einer Hilfsbase in Form eines Carbonats oder organischen Amins, bei einer Reaktionstemperatur insbesondere zwischen -40°C und 180°C , vorzugsweise zwischen -10°C und 130°C , umgesetzt werden; oder gemäß

Verfahren (B) können Verbindungen der Formel (I), worin G den Bedeutungen G3a, G4, G5 oder G6 entspricht und gegebenenfalls X gleich NR^{11} ist, dadurch hergestellt, daß Verbindungen der Formel (IV)



(IV)

mit geeigneten Alkylierungs- oder Arylierungsmitteln bzw. Carbonsäure-, Carbaminsäure-, Thiocarbaminsäure-, Sulfonsäure- oder Phosphinsäurederivaten der Formel (Va) bis (Ve),

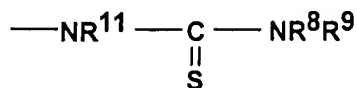


worin L jeweils eine geeignete Abgangsgruppe darstellt, umgesetzt werden, oder gemäß

Verfahren (B1) lassen sich Verbindungen der Formel (I), worin G die Bedeutung von G3a mit $\text{X} = \text{NR}^{11}$ gemäß vorstehender Definition hat, auch in der Weise herstellen, daß Verbindungen der Formel (IV) in einem geeigneten inerten Lösungsmittel bzw. Lösungsmittelgemisch mit einem geeigneten Alkylierungsmittel bzw. Arylierungsmittel der Formel (Va) umgesetzt werden, worin m, n, R^8 , R^9 und R^{10} wie obenstehend definiert sind und die Austrittsgruppe L ein reaktives Derivat eines Alkohols, beispielsweise ein Halogenatom oder Sulfonsäureester sein kann, wobei die Umsetzung vorzugsweise in Gegenwart von Basen, wie oben im Verfahren (A) genannt, vorgenommen und im Falle des Einsatzes von Verbindungen der Formel (Va) in Form von deren Chloriden oder Bromiden als Ausgangsprodukte die Umsetzung durch Zusatz von Alkalimetalliodiden wie Natriumiodid oder Kaliumiodid beschleunigt werden kann und wobei die Reaktionstemperatur insbesondere zwischen 0°C und 180°C , vorzugsweise zwischen 20°C und 130°C variieren kann; oder gemäß dem

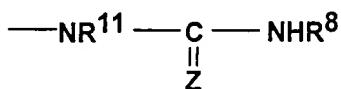
Verfahren (B2) können Verbindungen der Formel (I), worin G die Bedeutungen G4 bis G6 gemäß vorstehender Definition hat, auch dadurch hergestellt werden, daß Ausgangsprodukte der Formel (IV) mit einer Carbonsäure, Thiocarbaminsäure, Carbaminsäure, Sulfonsäure bzw. Phosphinsäure der Formeln (VIb) bis (VIe),

zweite Teilreaktion insbesondere zwischen 0°C und 150°C, bevorzugt im Bereich von 20°C bis 120°C liegen kann, und wobei Verbindungen der Formel (I), worin G einen Thiocarbamoylrest gemäß der Definition G4b mit Z = S darstellt, das heißt, eine Gruppe



bedeutet, in identischer Weise aus den Ausgangsverbindungen der Formeln (IV) und (VII) dadurch hergestellt werden können, daß als Thiocarbonylgruppenüberträger das Thiocarbonyldiimidazol oder Thiophosgen eingesetzt wird, oder gemäß dem

Verfahren (B4) lassen sich Verbindungen der Formel (I), worin G einen Carbamoylrest oder Thiocarbamoylrest gemäß der Definition G4b mit R⁹ = Wasserstoff darstellt, das heißt, eine Gruppe



bedeutet, in der Weise hergestellt werden können, daß Ausgangsverbindungen der Formel (IV), worin X = NR¹¹ mit einem Isocyanat oder Isothiocyanat der Formel (VIII),



worin R⁸ die obenstehend definierten Bedeutungen hat, vorzugsweise in absoluten, inerten Lösemitteln, wie sie bei dem vorstehendem Verfahren (B3) in Betracht kommen, insbesondere bei einer Reaktionstemperatur, die im Bereich von -20°C bis 150°C, bevorzugt bei 20°C bis 100°C variieren kann, zur Reaktion gebracht werden.

Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel (I) mit anorganischen oder organischen Säuren. Bevorzugte Beispiele für Additionssalze mit geeigneten anorganischen Säuren sind Hydrochloride, Hydrobromide, Hydroiodide, Sulfate und Phosphate. Additionssalze organischer Säuren sind bevorzugt Acetate, Benzoate, Citrate, Fumarate, Gluconate, Malate, Maleate, Methan-

fonate.

Verbindungen der Formel (I) sowie ihre Säureadditionssalze können ggf. auch als Hydrate oder andere Solvate vorliegen. Die Erfindung schließt solche Hydrate und Solvate mit ein.

In den Verbindungen der Formel (I), die untenstehend und in den Ansprüchen im einzelnen definiert sind, haben die Definitionen für deren Atome oder Atomgruppen bevorzugt die folgenden Bedeutungen:

Halogen bedeutet Fluor, Chlor, Brom oder Iod;

Alkyl kann geradkettig oder verzweigt sein und bedeutet vorzugsweise einen C₁-C₆-Alkylrest, insbesondere eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, sec-Butyl-, tert-Butyl-, Cyclopropylmethyl-, Pentyl-, Isopentyl-, tert-Pentyl-, Neopentyl-, Cyclopropylethyl-, Cyclobutylmethyl- oder Hexylgruppe.

Alkylen bedeutet beispielsweise Methylen, Ethylen, Propylen, Tetramethylen, Pentamethylen, Hexamethylen, Heptamethylen, Octamethylen, Nonamethylen, Decamethylen, Undecamethylen oder Dodecamethylen.

Alkenyl bedeutet vorzugsweise C₃-C₆-Alkenyl und kann geradkettig oder verzweigt sein und vorzugsweise eine Allyl-, 2-Butenyl-, 3-Butenyl-, 2-Methyl-2-propenyl-, 2-Pentenyl-, 4-Pentenyl-, 2-Methyl-2-butenyl-, 3-Methyl-2-butenyl-, 2-Hexenyl-, 5-Hexenyl-, 4-Methyl-3-pentenyl- oder 2,2-Dimethyl-3-butenylgruppe bedeuten.

Alkenylen bedeutet beispielsweise Ethenylen, Propenylen, Butenylen, Pentenylen, Hexenylen, Hexadienylen, Heptenylen, Heptadienylen, Octenylen, Octadienylen, Nonenylen, Nonadienylen, Decenylen, Decadienylen, Undecenylene, Undecadienylen, Dodecenylene, oder Dodecadienylen.

Alkinyl bedeutet vorzugsweise C₂-C₆-Alkinyl, das geradkettig oder verzweigt sein und vorzugsweise eine Ethinyl-, Propargyl-,

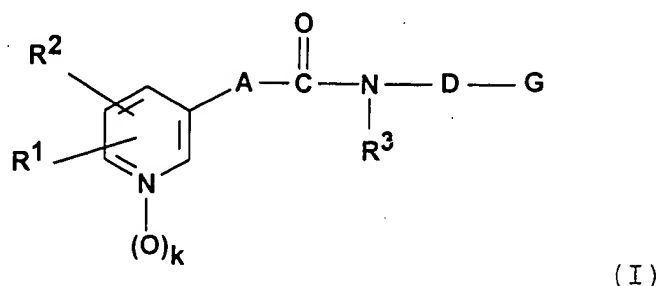
ridinone, Thiazolopyridinone, Pyrazolopyridinone und Imidazopyridinonen bzw. ihrer Tautomeren Hydroxyoxazolopyridine, Hydroxythiazolopyridine, Hydroxypyrazolopyridine und Hydroxyimidazopyridine, die Reste des Chromanons, Chromons, Chinolins, Dihydrochinolins, Tetrahydrocarbazolons, Acridons, Phenanthridons, Benzoisochinolins, der Dihydrodibenzooxepinone, Benzocycloheptathiophenone, Dihydrothienobenzothiepinone, Dihydrodibenzothiepinone, Dihydrodibenzoazepinone, Benzocycloheptapyridinone, Dihydropyridobenzoxazepinone, Dihydropyridobenzodiazepinone, Dihydropyridobenzooxazepinone, Dihydrodibenzothiazepinone und der Dihydropyridobenzothiazepinone.

Gesättigte oder ungesättigte vier- bis siebengliedrige Heterocyclen, die ein oder zwei Heteroatome enthalten können, ausgewählt aus N und/oder S und/oder O, sind beispielsweise Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin, (1H)Tetrahydropyridin, Hexahydroazepin, (1H)Tetrahydroazepin, Pyrazolidin, Piperazin, Morpholin, Thiomorpholin, Thiomorpholin-1,1-dioxid, Hexahydrodiazepin oder Hexahydrooxazepin.

Anellierte bi- oder tricyclische, aromatische oder partiell hydrierte heterocyclische Ringsysteme mit 8 bis 16 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring (als Gruppe NR^8R^9), die neben dem essentiellen Stickstoffatom ggf. noch ein oder zwei weitere Heteroatome enthalten können, ausgewählt aus N und/oder S und/oder O, sind beispielsweise Indolin, Isoindolin, (1H)-Dihydrochinolin, (1H)-Tetrahydrochinolin, (2H)-Tetrahydroisochinolin, (1H)-Tetrahydrochinoxalin, (4H)-Dihydrobenzooxazin, (4H)-Dihydrobenzothiazin, (1H)-Tetrahydrobenzo[b]azepin, (1H)-Tetrahydrobenzo[c]azepin, (1H)-Tetrahydrobenzo[d]azepin, (5H)-Tetrahydrobenzo[b]oxazepin, (5H)-Tetrahydrobenzo[b]thiazepin, 1,2,3,4-Tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]indol, (10H)-Dihydroacridin, (10H)-Dihydrophenanthridin, 1,2,3,4-Tetrahydroacridanon, (10H)-Phenoxazin, (10H)-Phenothiazin, (5H)-Dibenzoazepin, (5H)-Dihydrodibenzoazepin, (5H)-Octahydrodibenzoazepin, Dihydrobenzo[d,e]isochinolin, (5H)-Dihydrodibenzodiazepin, (5H)-Benzo[b]-pyrido[f]azepin, (5H)-Dihydrobenzo[b]pyrido[f]azepin, (11H)-Dihydrodibenzo[b,e]oxazepin, (11H)-Dihydrodibenzo[b,e]thiazepin, (10H)-Dihydrodibenzo[b,f]oxazepin, (10H)-Dihydrodibenzo[b,f]-thiazepin, (5H)-Tetrahydrodibenzoazocin, (11H)-Dihydrobenzo[e]-

pyrido[b]-1,4-diazepin-6-on oder das (11H)-Dihydrobenzo[b]pyrido[e]-1,4-diazepin-5-on.

Konkret betrifft die Erfindung neue Pyridylalkan-, Pyridylalken- und Pyridylalkinsäureamide der allgemeinen Formel (I)



worin die Substituenten die folgenden Bedeutungen aufweisen:

- R¹** ist ausgewählt aus Wasserstoff, Halogen, Cyano, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Fluoralkyl wie Trifluormethyl, Cycloalkyl, Hydroxyalkyl, Hydroxy, Alkoxy, Cycloalkyloxy, Aralkyloxy wie Benzyloxy, Alkanoyloxy, Alkylthio, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Dialkylaminocarbonyl, Carboxy, Aryl wie Phenyl, Aryloxy wie Phenoxy, Arylthio wie Phenylthio, Heteroaryloxy wie Pyridyloxy, Heteroarylthio wie Pyridylthio, und **NR⁴R⁵**, wobei
- R⁴** und **R⁵** unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aralkyl wie Benzyl und Aryl wie Phenyl;
- R²** ist ausgewählt aus Wasserstoff, Halogen, Cyano, Alkyl, Fluoralkyl wie Trifluormethyl, Hydroxy, Alkoxy und Aralkyloxy wie Benzyloxy;
- R³** ist ausgewählt aus Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Hydroxy, Alkoxy und Aralkyloxy wie Benzyloxy;
- k** ist die Zahl 0 oder 1,

A ist ausgewählt aus

Alkylen, gegebenenfalls ein- bis dreifach substituiert durch Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, Fluor, oder Aryl wie Phenyl;

Alkylen, worin eine Methyleneneinheit isoster ersetzt ist durch O, S, NR^6 , CO, SO oder SO_2 , wobei mit Ausnahme von CO die isostere Substitution nicht benachbart zur Amidgruppe sein kann und R^6 ausgewählt ist aus Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Acyl oder Alkansulfonyl;

1,2-Cyclopropylen;

Alkenylen, gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert durch Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, Fluor, Cyan oder Aryl wie Phenyl;

Alkadienylen, gegebenenfalls ein- bis zweifach substituiert durch Alkyl, Fluor, Cyan oder Aryl wie Phenyl;

1,3,5-Hexatrienylen, gegebenenfalls substituiert durch Alkyl, Fluor, Cyan oder Aryl wie Phenyl; und

Ethinylen

D ist ausgewählt aus

Alkylen mit mindestens 3 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert durch Alkyl, Hydroxy, Alkoxy oder Aryl wie Phenyl;

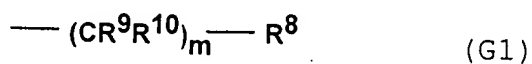
Alkenylen mit mindestens 3 Kohlenstoffatomen oder Alkadienylen mit mindestens 5 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert durch Alkyl, Hydroxy, Alkoxy oder Aryl wie Phenyl;

Alkinylen mit mindestens 3 Kohlenstoffatomen oder Alkeninylen mit mindestens 5 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert durch Alkyl, Hydroxy, Alkoxy oder Aryl wie Phenyl; sowie

Alkylen, Alkenylen oder Alkinylen mit jeweils mindestens 3 Kohlenstoffatomen, worin ein bis drei Methylenheiten mit Ausnahme der (G)-terminalen Methylengruppe isoster ersetzt sind durch O, S, NR^7 , CO, SO oder SO_2 , wobei R^7 gleichbedeutend mit R^6 , aber davon unabhängig ausgewählt ist;

G ist ausgewählt aus G1, G2, G3, G4, G5 oder G6 unter der Maßgabe, daß G mindestens einen aromatischen Ring enthalten muß, wobei

G¹ die Bedeutung



aufweist, wobei

m die Zahl 0 oder 1 ist, und

R⁸ ausgewählt ist aus

Aralkyl wie Benzyl oder Diphenylmethyl, Aryl wie Phenyl; monocyclischen aromatischen fünf- oder sechsgliedrigen Heterocyclen, die ein bis drei Heteroatome enthalten können, ausgewählt aus N und/oder S und/oder O und entweder unmittelbar oder über eine Methylengruppe gebunden sind; anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder partiell hydrierten carbocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 18 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei die Verknüpfung entweder über einen aromatischen oder einen hydrierten Ring und entweder unmittelbar oder über eine Methylengruppe erfolgen kann; anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder partiell hydrierten heterocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 18 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei ein bis drei Ringatome ausgewählt sein können aus N und/oder S und/oder O und die Verknüpfung entweder über einen aromatischen oder einen hydrierten Ring und entweder unmittelbar oder über eine Methylengruppe erfolgen kann;

R⁹ ausgewählt ist aus

Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Cycloalkyl; Aralkyl wie Benzyl, Aryl wie Phenyl;

gesättigten oder ungesättigten, vier- bis siebengliedrigen Heterocyclen, die ein oder zwei Heteroatome enthalten können ausgewählt aus N und/oder S und/oder O;

monocyclischen aromatischen fünf- oder sechsgliedrigen Heterocyclen, die ein bis drei Heteroatome enthalten können ausgewählt aus N und/oder S und/oder O und entweder unmittelbar oder über eine Methylengruppe gebunden sind;

anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder partiell hydrierten carbocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 18 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei die Verknüpfung entweder über einen aromatischen oder einen hydrierten Ring und entweder unmittelbar oder über eine Methylengruppe erfolgen kann;

anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder partiell hydrierten heterocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 18 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei ein bis drei Ringatome ausgewählt sein können aus N und/oder S und/oder O und die Verknüpfung entweder über einen aromatischen oder einen hydrierten Ring und entweder unmittelbar oder über eine Methylengruppe erfolgen kann;

R¹⁰ gleichbedeutend ist mit **R⁹**, aber davon unabhängig ausgewählt, und auch Hydroxy sein kann;

G² die mittels einer Doppelbindung an D gebundene Gruppierung



(G2)

ist, worin **R⁸** und **R⁹** die vorstehende Bedeutung haben, oder wobei diese Gruppierung $=CR^8R^9$ auch ein über das Kohlenstoffatom verbundenes Ringsystem sein kann, ausgewählt aus

anellierten bi- und tricyclischen partiell hydrierten carbocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 18 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring;

anellierten bi- und tricyclischen partiell hydrierten heterocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 18 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei ein bis drei Ringatome ausgewählt sein können aus N und/oder S und/oder O;

G³ ausgewählt ist aus



oder



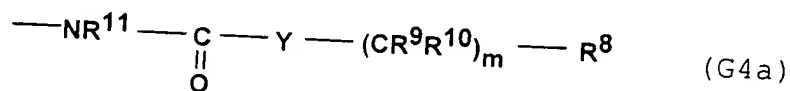
wobei m und die Substituenten R^8 , R^9 und R^{10} die vorstehenden Bedeutungen haben können und

n die Zahl 0, 1 oder 2 ist,

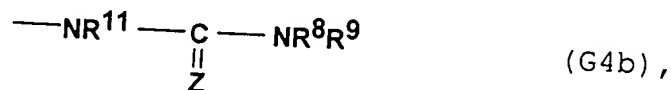
X die Bedeutung NR^{11} , O oder S hat, wobei

R^{11} die gleichen Bedeutungen wie R^4 aufweist, aber davon unabhängig ausgewählt ist, oder die Gruppierung $\text{--- NR}^8\text{R}^9$ auch ein über das Stickstoffatom verbundener Stickstoffheterocyclus sein kann, ausgewählt aus anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder partiell hydrierten heterocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 18 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, die neben dem essentiellen Stickstoffatom ggf. noch 1 oder 2 weitere Heteroatome enthalten können, ausgewählt aus N und/oder S und/oder O; und

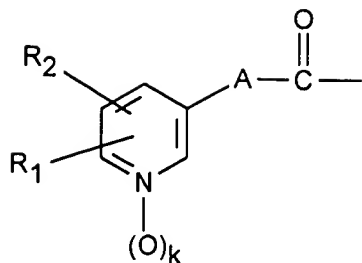
G⁴ mit der Maßgabe, daß das Strukturelement D---G insgesamt nicht mehr als 1 Amidgruppierung ($>\text{N-CO-C}^{\text{<}}$ oder $>\text{C-CO-N}^{\text{<}}$) enthalten darf, ausgewählt ist aus



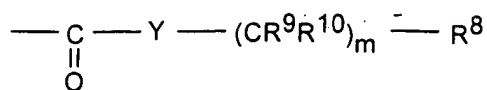
oder



wobei m und die Substituenten R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} und die Gruppierung NR^8R^9 die vorstehend definierten Bedeutungen mit der Maßgabe haben können, daß die Reste



und

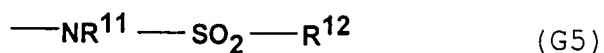


nicht identisch sein dürfen, und

Y ausgewählt ist aus
Methylen, Ethylen, Ethenylen, Cycloalkylen oder eine Bindung darstellt, und

Z die Bedeutung O oder S hat;

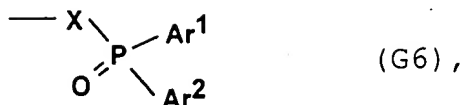
G⁵ die Bedeutung



aufweist, worin **R¹¹** die vorstehende Bedeutung hat, und

R¹² ausgewählt ist aus
Alkyl, Aryl wie Phenyl;
monocyclischen aromatischen fünf- oder sechsgliedrigen Heterocyclen, die ein bis drei Heteroatome enthalten können ausgewählt aus N und/oder S und/oder O;
anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder partiell hydrierten carbocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 18 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei die Verknüpfung entweder über einen aromatischen oder einen hydrierten Ring erfolgen kann;
anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder partiell hydrierten heterocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 18 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei ein bis drei Ringatome ausgewählt sein können aus N und/oder S und/oder O und die Verknüpfung entweder über einen aromatischen oder einen hydrierten Ring erfolgen kann;

G⁶ ausgewählt ist aus



worin X die vorstehenden Bedeutungen haben kann und

Ar¹ und Ar² unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Aryl wie Phenyl oder Naphthyl sowie Heteroaryl wie Pyridyl;

und wobei aromatische Ringsysteme in den Substituenten R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², Ar¹ und Ar² bzw. in den Ringsystemen =CR⁸R⁹ und ---NR⁸R⁹ unabhängig voneinander substituiert sein können durch ein bis drei gleiche oder verschiedene Gruppen ausgewählt aus

Halogen, Cyano, Alkyl, Fluoralkyl wie Trifluormethyl, Cycloalkyl, Aralkyl wie Benzyl, Aryl wie Phenyl, Hydroxy, Hydroxyalkyl, Alkoxy, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertem Alkoxy, Aralkyloxy wie Benzyloxy, Aryloxy wie Phenoxy, Mercapto, Alkylthio, Arylthio wie Phenylthio, Sulfo, Carboxy, Carboxyalkyl, Carboxyalkenyl, Alkoxycarbonyl, Aralkyloxycarbonyl wie Benzyloxycarbonyl, Nitro, Amino, Aminoalkyl, Mono-alkylamino, Di-(alkyl)amino und, für zwei benachbarte Reste am aromatischen Ring, Methylendioxy und

wobei Alkyl- und Cycloalkylreste in der Gruppe G substituiert sein können durch ein oder zwei gleiche oder verschiedene Reste, ausgewählt aus

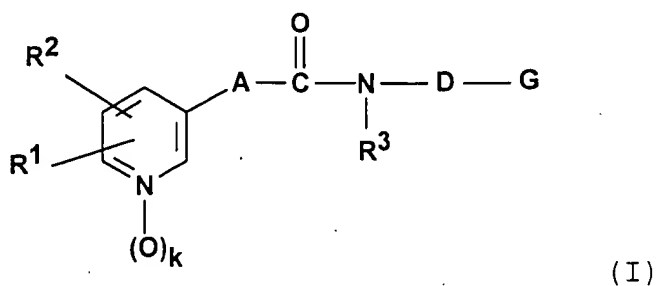
Hydroxy, Carboxy, Alkoxycarbonyl, Aralkyloxycarbonyl wie Benzyloxycarbonyl, Amino, Mono-alkylamino und Di-(alkyl)amino;

die cis- und trans-Isomeren sowie E- und Z-Isomeren der vorstehend definierten Verbindungen, insbesondere in dem Falle, daß A ein Cyclopropanring ist oder D eine oder mehrere Doppelbindungen enthält, einschließlich der Enantiomeren, Diastereomeren und sonstiger Isomeren der vorstehend definierten Verbindungen, in ggf. reiner Form oder als deren racemische und/oder nicht-racemische Mischungen;

die Tautomeren der obenstehend definierten Verbindungen ggf. in dem Falle, daß G einen heterocyclischen aromatischen Ring darstellt oder einen solchen bei dessen gleichzeitiger Substitution durch freie Hydroxy-, Mercapto- oder Aminogruppen enthält; sowie die entsprechenden

Säureadditionssalze der vorstehend definierten Verbindungen einschließlich ihrer Hydrate und Solvate.

Gemäß einer bevorzugten Ausgestaltung betrifft die Erfindung neue Pyridylalkan-, Pyridylalken- und Pyridylalkinsäureamide der Formel (I)



worin die Substituenten die folgenden Bedeutungen aufweisen:

R¹ ist ausgewählt aus Wasserstoff, Halogen, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkinyl, Trifluormethyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, C₃-C₈-Cycloalkyloxy, Benzyloxy, C₁-C₇-Alkanoyloxy, C₁-C₆-Alkylthio, C₂-C₇-Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, C₂-C₇-Alkylaminocarbonyl, C₃-C₁₃-Dialkylaminocarbonyl, Carboxy, Phenyl, Phenoxy, Phenylthio, Pyridyloxy, Pyridylthio, und NR⁴R⁵, wobei

R⁴ und **R⁵** unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkinyl, Benzyl und Phenyl;

R² ist ausgewählt aus Wasserstoff, Halogen, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy und Benzyloxy;

R³ ist ausgewählt aus

Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkynyl, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy und Benzyloxy;

k ist 0 oder 1,

A ist ausgewählt aus

C₁-C₆-Alkylen, gegebenenfalls ein- bis dreifach substituiert durch C₁-C₃-Alkyl, Hydroxy, C₁-C₃-Alkoxy, Fluor, oder Phenyl;

C₂-C₆-Alkylen, in denen eine Methyleneneinheit isoster ersetzt ist durch O, S, **NR⁶**, CO, SO oder SO₂, wobei mit Ausnahme von CO die isostere Substitution nicht benachbart zur Amidgruppe sein kann und **R⁶** ausgewählt ist aus Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₁-C₆-Acyl oder C₁-C₆-Alkansulfonyl;

1,2-Cyclopropylen;

C₂-C₆-Alkenylen, gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert durch C₁-C₃-Alkyl, Hydroxy, C₁-C₃-Alkoxy, Fluor, Cyan oder Phenyl;

C₄-C₆-Alkadienylen, gegebenenfalls ein- bis zweifach substituiert durch C₁-C₃-Alkyl, Fluor, Cyan oder Phenyl;

1,3,5-Hexatrienylen, gegebenenfalls substituiert durch C₁-C₃-Alkyl, Fluor, Cyan oder Phenyl; sowie

Ethinylen

D ist ausgewählt aus

C₃-C₁₂-Alkylen, gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert durch C₁-C₆-Alkyl, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy oder Phenyl;

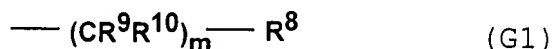
C₃-C₁₂-Alkenylen oder C₅-C₁₂-Alkadienylen, gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert durch C₁-C₆-Alkyl, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy oder Phenyl;

C₃-C₁₂-Alkinylen oder C₅-C₁₂-Alkeninylen, gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert durch C₁-C₆-Alkyl, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy oder Phenyl; und

C₃-C₁₂-Alkylen, C₃-C₁₂-Alkenylen oder C₃-C₁₂-Alkinylen, worin ein bis drei Methylenheiten unter Ausnahme der (G)-terminalen Methylengruppe isoster ersetzt sind durch O, S, NR⁷, CO, SO oder SO₂, wobei R⁷ gleichbedeutend mit R⁶, aber davon unabhängig ausgewählt ist;

G ist aus G1, G2, G3, G4, G5 oder G6 unter der Maßgabe ausgewählt, daß G mindestens einen aromatischen Ring enthalten muß, wobei

G¹ die Bedeutung



aufweist, und

m 0 oder 1 ist,

R⁸ ausgewählt ist aus

Benzyl, Diphenylmethyl, Phenyl;

monocyclischen aromatischen fünf- oder sechsgliedrigen Heterocyclen, die ein bis drei Heteroatome enthalten können ausgewählt aus N und/oder S und/oder O und entweder unmittelbar oder über eine Methylengruppe gebunden sind;

anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder partiell hydrierten carbocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 18, insbesondere mit bis zu 16 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei die Verknüpfung entweder über einen aromatischen oder einen hydrierten Ring und entweder unmittelbar oder über eine Methylengruppe erfolgen kann; anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder partiell hydrierten heterocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 18, insbesondere bis zu 16 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei ein bis drei Ringatome ausgewählt sein können aus N und/oder S und/oder O und die Verknüpfung entweder über einen aromatischen oder einen hydrierten Ring und entweder unmittelbar oder über eine Methylengruppe erfolgen kann;

R⁹ ausgewählt ist aus
 Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl,
 C₃-C₈-Cycloalkyl;
 Benzyl, Phenyl;
 gesättigten oder ungesättigten, vier- bis siebengliedrigen
 Heterocyclen, die ein oder zwei Heteroatome enthalten kön-
 nen ausgewählt aus N und/oder S und/oder O;

monocyclischen aromatischen fünf- oder sechsgliedrigen He-
 terocyclen, die ein bis drei Heteroatome enthalten können
 ausgewählt aus N und/oder S und/oder O und entweder unmit-
 telbar oder über eine Methylengruppe gebunden sind;
 anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder parti-
 ell hydrierten carbocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 18,
 insbesondere bis zu 16 Ringatomen und mindestens einem
 aromatischen Ring, wobei die Verknüpfung entweder über ei-
 nen aromatischen oder einen hydrierten Ring und entweder
 unmittelbar oder über eine Methylengruppe erfolgen kann;
 anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder parti-
 ell hydrierten heterocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 18,
 insbesondere bis zu 16 Ringatomen und mindestens einem
 aromatischen Ring, wobei ein bis drei Ringatome ausgewählt
 sein können aus N und/oder S und/oder O und die Verknüp-
 fung entweder über einen aromatischen oder einen einen hy-
 drierten Ring und entweder unmittelbar oder über eine Me-
 thylengruppe erfolgen kann;

R¹⁰ gleichbedeutend mit **R⁹**, aber davon unabhängig ausgewählt
 ist, oder Hydroxy bedeuten kann;

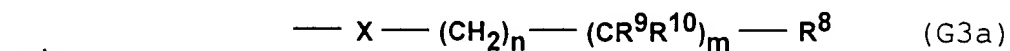
G² die mittels einer Doppelbindung an D gebundene Gruppierung



ist, worin **R⁸** und **R⁹** die vorstehende Bedeutung haben, oder
 wobei die Gruppierung **=CR⁸R⁹** auch ein über das Kohlen-
 stoffatom verbundenes Ringsystem sein kann, ausgewählt aus
 anellierten bi- und tricyclischen partiell hydrierten car-
 bocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 18, insbesondere bis
 zu 16 Ringatomen und mindestens 1 aromatischen Ring;

anellierten bi- und tricyclischen partiell hydrierten heterocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 18, insbesondere bis zu 16 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei ein bis drei Ringatome ausgewählt sein können aus N und/ oder S und/oder O;

G³ ist ausgewählt aus



wobei **m** und die Substituenten **R⁸**, **R⁹** und **R¹⁰** die vorstehenden Bedeutungen haben können und

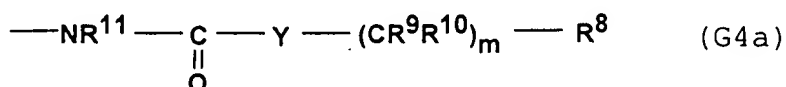
n die Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

X die Bedeutung **NR¹¹**, O oder S hat, wobei

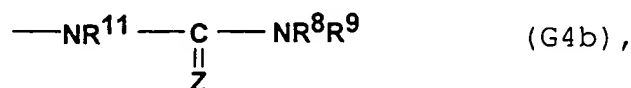
R¹¹ die gleichen Bedeutungen wie **R⁴** aufweist, aber davon unabhängig ausgewählt ist, oder die Gruppierung **--- NR⁸R⁹** auch ein über das Stickstoffatom verbundener Stickstoffheterocyclus sein kann, ausgewählt aus

anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder partiell hydrierten heterocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 16 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, die neben dem essentiellen Stickstoffatom ggf. noch ein oder zwei weitere Heteroatome enthalten können ausgewählt aus N und/oder S und/oder O;

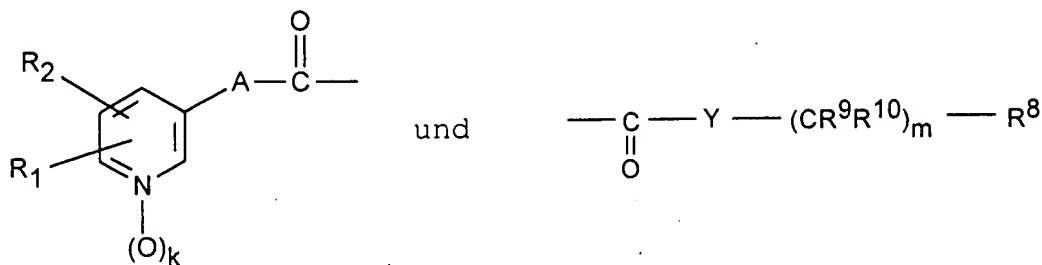
G⁴ mit der Maßgabe, daß das Strukturelement **D---G** insgesamt nicht mehr als 1 Amidgruppierung (**>N-CO-C \leq** oder **\geq C-CO-N<**) enthalten darf, ausgewählt ist aus



oder



wobei m und die Substituenten R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} und die Gruppierung NR^8R^9 die vorstehenden Bedeutungen mit der Maßgabe haben können, daß die Reste

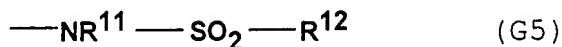


nicht identisch sein dürfen; und

Y ausgewählt ist aus Methylen, Ethylen, Ethenylen, C_3 - C_7 -Cycloalkylen oder eine Bindung darstellt, und

Z O oder S ist;

G⁵ die Bedeutung



aufweist, worin R^{11} die vorstehende Bedeutung hat, und

R¹² ausgewählt ist aus C_1 - C_6 -Alkyl, Phenyl;

monocyclischen aromatischen fünf- oder sechsgliedrigen Heterocyclen, die ein bis drei Heteroatome enthalten können ausgewählt aus N und/oder S und/oder O;

anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder partiell hydrierten carbocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 18, insbesondere bis zu 16 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei die Verknüpfung entweder über einen aromatischen oder einen hydrierten Ring erfolgen kann; anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder partiell hydrierten heterocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 18, insbesondere bis zu 16 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei ein bis drei Ringatome ausgewählt sein können aus N und/oder S und/oder O und die Verknüpfung

fung entweder über einen aromatischen oder einen einen hydrierten Ring erfolgen kann;

G⁶ ausgewählt ist aus



worin **X** die obenstehende Bedeutungen haben kann, und

Ar¹ und **Ar²** unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Phenyl, Pyridyl oder Naphthyl;

und wobei aromatische Ringsysteme in den Substituenten **R¹**, **R²**, **R³**, **R⁴**, **R⁵**, **R⁸**, **R⁹**, **R¹⁰**, **R¹¹**, **R¹²**, **Ar¹** und **Ar²** bzw. in den Ringsystemen **=CR⁸R⁹** und **---NR⁸R⁹** unabhängig voneinander substituiert sein können durch ein bis drei gleiche oder verschiedene Gruppen, ausgewählt aus Halogen, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, Trifluormethyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, Benzyl, Phenyl, Hydroxy, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, C₁-C₆-Alkoxy, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertem C₁-C₆-Alkoxy, Benzyl-oxy, Phenoxy, Mercapto, C₁-C₆-Alkylthio, Phenylthio, Sulfo, Carboxy, C₂-C₇-Carboxyalkyl, C₃-C₇-Carboxyalkenyl, C₂-C₇-Alkoxy-carbonyl, Benzyloxycarbonyl, Nitro, Amino, C₁-C₆-Aminoalkyl, Mono-C₁-C₆-alkylamino, Di-(C₁-C₆-alkyl)amino und, für zwei benachbarte Reste am aromatischen Ring, Methylendioxy und

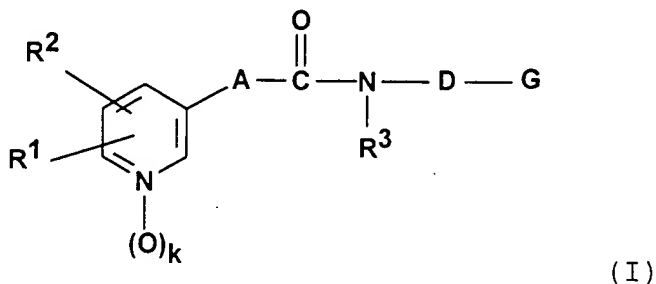
wobei Alkyl- und Cycloalkylreste in der Gruppe **G** substituiert sein können durch ein oder zwei gleiche oder verschiedene Gruppen, ausgewählt aus Hydroxy, Carboxy, C₂-C₇-Alkoxy-carbonyl, Benzyloxycarbonyl, Amino, Mono-C₁-C₆-alkylamino und Di-(C₁-C₆-alkyl)amino;

die cis- und trans-Isomeren, E- und Z-Isomeren der vorstehend definierten Verbindungen, insbesondere in dem Falle, daß A ein Cyclopropanring ist oder D eine oder mehrere Doppelbindungen enthält, einschließlich der entsprechenden Enantiomeren, Diastereomeren und sonstiger Isomeren der vorstehend definierten Verbindungen in ggf. reiner Form oder als deren racemische und/oder nichtracemischen Mischungen;

die Tautomeren der obenstehend definierten Verbindungen ggf. in dem Falle, daß G einen heterocyclischen aromatischen Ring bei gleichzeitiger Substitution durch freie Hydroxy-, Mercapto- oder Aminogruppen darstellt oder enthält; sowie die entsprechenden

Säureadditionssalze der vorstehend definierten Verbindungen einschließlich ihrer Hydrate und Solvate.

Gemäß einer weiteren, besonders bevorzugten Ausgestaltung betrifft die Erfindung neue Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel (I)



worin die Substituenten die folgenden Bedeutungen aufweisen:

- R¹** ist ausgewählt aus
Wasserstoff, Halogen, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, Trifluormethyl, Ethinyl, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Benzyloxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₂-C₅-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, C₃-C₉-Dialkylaminocarbonyl, Carboxy, Phenoxy, Phenylthio und Pyridyloxy;
- R²** ist ausgewählt aus
Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₄-Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy;
- R³** ist ausgewählt aus
Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, Allyl, Hydroxy, C₁-C₃-Alkoxy und Benzyloxy;
- k** ist 0 oder 1,

A ist ausgewählt aus
C₁-C₆-Alkylen, gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert durch C₁-C₃-Alkyl, Hydroxy, Fluor oder Phenyl;

C₂-C₆-Alkylen, worin eine Methyleneinheit isoster ersetzt ist durch O, S, NH, N(CH₃) oder CO, wobei mit Ausnahme von CO die isostere Substitution nicht benachbart zur Amigruppe sein kann, und

1,2-Cyclopropylen;

C₂-C₆-Alkenylen, gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert durch C₁-C₃-Alkyl, Phenyl, Hydroxy und/oder Fluor;

C₄-C₆-Alkadienylen, gegebenenfalls ein- bis zweifach substituiert durch Methyl oder Fluor;

1,3,5-Hexatrienylen, gegebenenfalls substituiert durch Methyl oder Fluor, und

Ethinylen

D ist ausgewählt aus

C₃-C₁₂-Alkylen, gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert durch C₁-C₃-Alkyl, Hydroxy oder Phenyl;

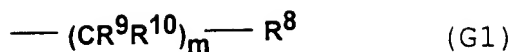
C₃-C₁₂-Alkenylen, gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert durch C₁-C₃-Alkyl, Hydroxy oder Phenyl;

C₃-C₁₂-Alkinylen, gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert durch C₁-C₃-Alkyl, Hydroxy oder Phenyl, und

C₃-C₁₂-Alkylen, C₃-C₁₂-Alkenylen oder C₃-C₁₂-Alkinylen, worin ein bis drei Methyleneinheiten isoster ersetzt sind durch O, S, NH, N(CH₃), N(COCH₃), N(SO₂CH₃), CO oder SO₂;

G ist ausgewählt aus G1, G2, G3, G4, G5 oder G6 mit der Maßgabe, daß G mindestens einen aromatischen Ring enthalten muß, wobei

G¹ die Bedeutung



aufweist, wobei
m die Zahl 0 oder 1,

R⁸ ausgewählt ist aus
Benzyl, Diphenylmethyl, Phenyl;

direkt oder über eine Methylengruppe gebundenem Benzocyclobutyl, Indanyl, Indenyl, Oxoindanyl, Naphthyl, Dihydronaphthyl, Tetrahydronaphthyl, Biphenylenyl, Fluorenyl, Oxofluorenyl, Anthryl, Dihydroanthryl, Oxodihydroanthryl, Dioxodihydroanthryl, Phenanthryl, Dibenzocycloheptenyl, Dihydrodibenzocycloheptenyl, Oxodihydrodibenzocycloheptenyl, Dihydrodibenzocyclooctenyl oder Tetrahydrodibenzocyclooctenyl;

direkt oder über eine Methylengruppe gebundenem Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Triazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Triazinyl, Benzofuryl, Dihydrobenzofuryl, Benzothienyl, Dihydrobenzothienyl, Indolyl, Indolinyl, Isoindolinyl, Oxoindolinyl, Dioxoindolinyl, Benzooxazolyl, Oxobenzooxazolyl, Benzoisoxazolyl, Oxobenzoisoxazolyl, Benzothiazolyl, Oxobenzothiazolyl, Benzoisothiazolyl, Oxobenzoisothiazolyl, Benzoimidazolyl, Oxobenzoimidazolyl, Indazolyl, Oxoindazolyl, Benzofurazanyl, Benzothiadiazolyl, Benzotriazolyl, Oxazolopyridyl, Oxodihydrooxazolopyridyl, Thiazolopyridyl, Oxodihydrothiazolopyridyl, Isothiazolopyridyl, Imidazopyridyl, Oxodihydroimidazopyridyl, Pyrazolopyridyl, Oxodihydropyrazolopyridyl, Thienopyrimidinyl, Chromanyl, Chromanonyl, Benzopyranyl, Chromonyl, Chinolyl, Isochinolinyl, Dihydrochinolinyl, Oxodihydrochinolinyl, Tetrahydrochinolinyl, Oxotetrahydrochinolinyl, Benzodioxanyl, Chinoxalanyl, Chinazolinyl, Naphthyridinyl, Carbazolyl, Tetrahydrocarbazolyl, Pyridoindolyl, 1,1-Dioxo-1-thia-2-aza-acenaphthenyl, Acridinyl,

Oxodihydroacridinyl, Phenanthridinyl, Oxodihydrophenanthridinyl, Dihydrobenzoisochinolinyl, Oxodihydrobenzoisochinolinyl, Phenothiazinyl, Dihydrodibenzooxepinyl, Oxodihydrodibenzooxepinyl, Benzocycloheptathienyl, Oxobenzocycloheptathienyl, Dihydrothienobenzothiepinyl, Oxodihydrothienobenzothiepinyl, Dihydrodibenzothiepinyl, Oxodihydrodibenzothiepinyl, Octahydrodibenzothiepinyl, Dibenzazepinyl, Dihydrodibenzazepinyl, Oxodihydrodibenzazepinyl, Octahydrodibenzazepinyl, Benzocycloheptapyridyl, Oxobenzocycloheptapyridyl, Pyridobenzoazepinyl, Dihydropyridobenzoazepinyl, Oxodihydropyridobenzoazepinyl, Dihydropyridobenzodiazepinyl, Oxodihydropyridobenzodiazepinyl, Dihydrodibenzooxazepinyl, Dihydropyridobenzo-oxepinyl, Dihydropyridobenzo-oxazepinyl, Oxodihydropyridobenzo-oxazepinyl, Dihydrodibenzothiazepinyl, Oxodihydrodibenzothiazepinyl, Dihydropyridobenzothiazepinyl oder Oxodihydropyridobenzothiazepinyl;

R⁹ ist ausgewählt aus
Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkinyl,
C₃-C₈-Cycloalkyl;

Benzyl, Phenyl;

Azetidinyl, Tetrahydrofuryl, Tetrahydrothienyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydropyridinyl, Piperidinyl, Hexahydroazepinyl, Piperazinyl, Morpholinyl oder Hexahydrodiazepinyl;

direkt oder über eine Methylengruppe gebundenem Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Triazolyl, Pyridyl, Triazinyl,

direkt oder über eine Methylengruppe gebundenem Indanyl, Indenyl, Oxoindanyl, Naphthyl, Dihydronaphthyl, Tetrahydronaphthyl, Biphenylenyl, Fluorenyl, Oxofluorenyl, Anthryl, Dihydroanthryl, Oxodihydroanthryl, Phenanthryl, Dibenzocycloheptenyl, Dihydrodibenzocycloheptenyl, Oxodihydrodibenzocycloheptenyl;

direkt oder über eine Methylengruppe gebundenem Benzofuryl, Benzothienyl, Indolyl, Indolinyl, Isoindolinyl, Oxoindolinyl, Dioxoindolinyl, Benzooxazolyl, Oxobenzooxazo-

linyl, Benzoisoxazolyl, Oxobenzoisoxazoliny, Benzothiazolyl, Oxobenzothiazoliny, Benzoisothiazolyl, Oxobenzoisothiazoliny, Benzoimidazolyl, Oxobenzoimidazoliny, Indazolyl, Oxoindazoliny, Benzothiadiaazolyl, Benzotriazolyl, Oxazolopyridyl, Thiazolopyridyl, Isothiazolopyridyl, Imidazopyridyl, Chinoliny, Isochinoliny, Oxodihydrochinoliny, Tetrahydrochinoliny, Oxotetrahydrochinoliny, Carbazolyl, Pyridoindolyl, Dihydrobenzoisochinoliny, Phenothiaziny;

R¹⁰ gleichbedeutend mit **R⁹**, aber davon unabhängig ausgewählt ist, oder Hydroxy bedeutet;

G² die mittels einer Doppelbindung an D gebundene Gruppierung

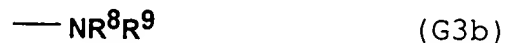
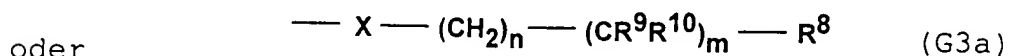


bedeutet, worin **R⁸** und **R⁹** die vorstehende Bedeutung haben, oder wobei die Gruppierung $=CR^8R^9$ auch ein über das Kohlenstoffatom verbundenes Ringsystem sein kann, ausgewählt aus

Indanyl, Indenyl, Tetrahydronaphthyl, Fluorenyl, Dihydroanthryl, Tetrahydrobenzocycloheptenyl, Dibenzocycloheptenyl, Dihydrodibenzocycloheptenyl;

Indoliny, Isoindoliny, Oxoindoliny, Tetrahydrochinoliny, Tetrahydroisochinoliny, Dihydroacridiny, Dihydrodibenzooxepiny, Dihydrothienobenzothiepinyl, Dihydrodibenzothiepinyl, Dibenzoozepiny, Dihydrodibenzoozepiny, Benzocycloheptapyridiny, Dihydrobenzocycloheptapyridiny, Pyridobenzoozepiny, Dihydropyridobenzoozepiny, Oxodihydropyridobenzooxepiny, Dihydropyridobenzothiepinyl;

G³ ausgewählt ist aus



wobei **m** und die Substituenten **R⁸**, **R⁹** und **R¹⁰** die obenstehend definierten Bedeutungen haben können und

n die Zahl 0 oder 1 ist,

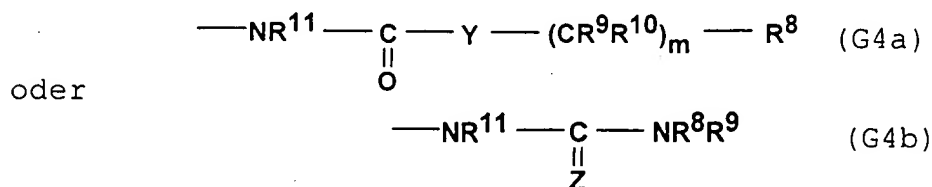
X die Bedeutung NR^{11} , O oder S hat, wobei

R^{11} ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_1 - C_3 -Alkyl, Allyl, Propinyl, Benzyl und Phenyl, oder die Gruppierung

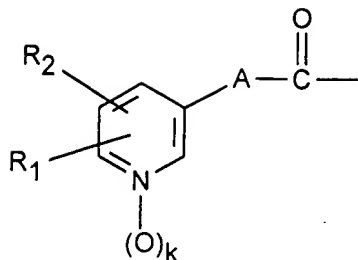
— NR^8R^9 auch ein über das Stickstoffatom verbundener Stickstoffheterocyclus sein kann, ausgewählt aus

Indolin, Isoindolin, (1H)-Dihydrochinolin, (1H)-Tetrahydrochinolin, (2H)-Tetrahydroisochinolin, (4H)-Dihydrobenzooxazin, (4H)-Dihydrobenzothiazin, (1H)-Tetrahydrobenzo[b]azepin, (1H)-Tetrahydrobenzo[c]azepin, (1H)-Tetrahydrobenzo[d]azepin, (5H)-Tetrahydrobenzo[b]oxazepin, (5H)-Tetrahydrobenzo[b]thiazepin, 1,2,3,4-Tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]indol, Carbazol, Tetrahydrocarbazol, 1,1-Di-oxo-1-thia-2-aza-acenaphthen, (10H)-Dihydroacridin, (10H)-Dihydrophenanthridin, 1,2,3,4-Tetrahydroacridanon, (10H)-Phenoxazin, (10H)-Phenothiazin, Dihydrobenzo[d,e]isochinolin, (5H)-Dibenzoazepin, (5H)-Dihydrodibenzoazepin, (5H)-Octahydrodibenzoazepin, (5H)-Dihydrodibenzodiazepin, (5H)-Benzo[b]pyrido[f]azepin, (5H)-Dihydrobenzo[b]pyrido[f]azepin, (11H)-Dihydrodibenzo[b,e]oxazepin, (11H)-Dihydrodibenzo[b,e]thiazepin, (10H)-Dihydrodibenzo[b,f]oxazepin, (10H)-Dihydrodibenzo[b,f]thiazepin, (5H)-Tetrahydrodibenzoazocin, (11H)-Dihydrobenzo[e]pyrido[b]-1,4-diazepin-6-on oder (11H)-Dihydrobenzo[b]pyrido[e]-1,4-diazepin-5-on;

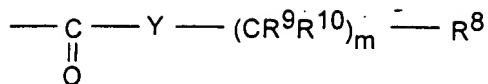
G⁴ mit der Maßgabe, daß das Strukturelement $\text{D}—\text{G}$ insgesamt nicht mehr als 1 Amidgruppierung ($>\text{N}-\text{CO}-\text{C} \leq$ oder $\geq \text{C}-\text{CO}-\text{N} <$) enthalten darf, ausgewählt ist aus



wobei m und die Substituenten R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} und die Gruppierung NR^8R^9 vorstehenden Bedeutungen mit der Maßgabe haben können, daß die Reste



und

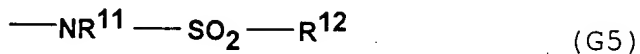


nicht identisch sein dürfen;

Y ausgewählt ist aus
Methylen, Ethylen, Ethenylen, Cyclopropylen oder eine Bindung darstellt, und

Z die Bedeutung O oder S;

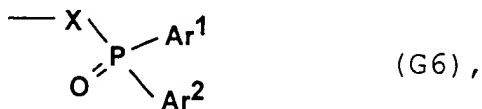
G⁵ die Bedeutung



aufweist, worin **R¹¹** die vorstehende Bedeutung aufweist, und

R¹² ausgewählt ist aus
Phenyl, Indenyl, Naphthyl, Anthryl;
Furyl, Thienyl, Thiazolyl, Pyridyl, Indolyl, Benzothienyl
oder Chinolinyl;

G⁶ ausgewählt ist aus



(G6),

worin **X** die vorstehenden Bedeutungen haben kann, und

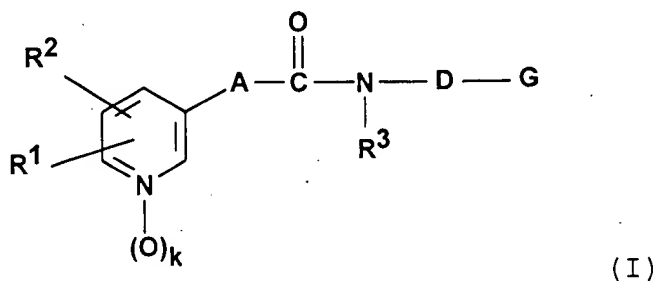
Ar¹ und **Ar²** unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Phenyl, Pyridyl oder Naphthyl;

und wobei aromatische Ringsysteme in den Substituenten **R¹**, **R³**, **R⁸**, **R⁹**, **R¹⁰**, **R¹¹**, **R¹²**, **Ar¹** und **Ar²** bzw. in den Ringsystemen $=CR^8R^9$ und $-NR^8R^9$ unabhängig voneinander substituiert sein können durch ein bis drei gleiche oder verschiedene Gruppen,

Halogen, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, Trifluormethyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, Benzyl, Phenyl, Hydroxy, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, C₁-C₆-Alkoxy, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertem C₁-C₆-Alkoxy, Benzyl-
loxy, Phenoxy, Mercapto, C₁-C₆-Alkylthio, Phenylthio, Sulfo, Carboxy, C₂-C₇-Carboxyalkyl, C₃-C₇-Carboxyalkenyl, C₂-C₇-Alk-
oxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl, Nitro, Amino, C₁-C₆-Aminoalkyl, Mono-C₁-C₆-alkylamino, Di-(C₁-C₆-alkyl)amino und, für zwei be-
nachbarte Reste am aromatischen Ring, Methylendioxy, und

wobei Alkyl- und Cycloalkylreste in der Gruppe G substituiert sein können durch ein oder zwei gleiche oder verschiedene Grup-
pen ausgewählt aus Hydroxy, Carboxy, C₂-C₇-Alkoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl, Ami-
no, Mono-C₁-C₆-alkylamino und Di-(C₁-C₆-alkyl)amino.

Gemäß einer ganz besonderen Ausgestaltung betrifft die Erfin-
dung Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel (I)



worin die Substituenten die folgenden Bedeutungen aufweisen:

R¹ ist ausgewählt aus
Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl, Trifluor-
methyl, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Phenoxy, Methylthio,
Ethylthio, Methoxycarbonyl, Aminocarbonyl und Carboxy;

R² ist ausgewählt aus
Wasserstoff, Chlor, Methyl, Hydroxy und Methoxy;

R³ ist Wasserstoff;

k ist 0,

A ist ausgewählt aus

C₂-C₆-Alkylen, gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert durch Hydroxy oder Fluor;

C₂-C₆-Alkylen, worin eine Methylenereinheit isoster ersetzt ist durch O, S, oder CO, wobei mit Ausnahme von CO die isostere Substitution nicht benachbart zur Amidgruppe sein kann;

C₂-C₆-Alkenylen, gegebenenfalls substituiert durch Methyl und/oder Fluor;

C₄-C₆-Alkadienylen, gegebenenfalls substituiert durch Methyl;

Ethinylen;

D ist ausgewählt aus

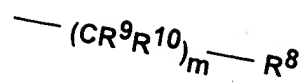
C₃-C₁₀-Alkylen, gegebenenfalls substituiert durch Methyl, Hydroxy oder Phenyl;

C₃-C₁₀-Alkenylen, gegebenenfalls substituiert durch Methyl, Hydroxy oder Phenyl;

C₃-C₁₀-Alkinylen, gegebenenfalls substituiert durch Hydroxy oder Phenyl;

C₃-C₁₀-Alkylen, C₃-C₁₀-Alkenylen oder C₃-C₁₀-Alkinylen, worin jeweils eine Methylenereinheit isoster durch O, NH, N(CH₃), oder CO ersetzt ist, oder eine Ethylengruppe isoster ersetzt ist durch eine Gruppe NH-CO bzw. CO-NH, oder eine Propylengruppe isoster ersetzt ist durch eine Gruppe NH-CO-NH oder NH-CO-O bzw. O-CO-NH;

G ist ausgewählt aus G1, G2, G3, G4, G5 oder G6 mit der Maßgabe, daß G mindestens einen aromatischen Ring enthalten muß, wobei



(G1)

m aufweist, wobei
die Zahl 0 oder 1 ist,

R^8 ausgewählt ist aus
Benzyl, Diphenylmethyl, Phenyl;

direkt oder über eine Methylengruppe gebundenem Indanyl, Indenyl, Oxoindanyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Fluorenyl, Oxofluorenyl, Anthryl, Dihydroanthryl, Oxodihydroanthryl, Phenanthryl, Dibenzocycloheptenyl, Dihydrodibenzocycloheptenyl, Oxodihydrodibenzocycloheptenyl;

direkt oder über eine Methylengruppe gebundenem Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Thiadiazolyl, Triazolyl, Pyridyl,

Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Benzofuryl, Benzothienyl, Indolyl, Indolinyl, Isoindolinyl, Oxoindolinyl, Benzooxazolyl, Oxobenzooxazolyl, Benzoisoxazolyl, Oxobenzoisoxazolyl, Benzothiazolyl, Oxobenzothiazolyl, Benzoisothiazolyl, Oxobenzoisothiazolyl, Benzoimidazolyl, Oxobenzoimidazolyl, Benzothiadiazolyl, Benzotriazolyl, Oxazolopyridyl, Oxodihydrooxazolopyridyl, Thiazolopyridyl, Isothiazolopyridyl, Imidazopyridyl, Oxodihydroimidazopyridyl, Thienopyrimidinyl, Chromanonyl, Chinolyl, Isochinolinyl, Oxodihydrochinolinyl, Tetrahydrochinolinyl, Oxotetrahydrochinolinyl, Chinoxalyl, Chinazolyl, Naphthyridinyl, Carbazolyl, Pyridoindolyl, 1,1-Dioxo-1-thia-2-aza-acenaphthenyl, Acridinyl, Oxodihydroacridinyl, Phenanthridinyl, Dihydrobenzoisochinolinyl, Oxodihydrobenzoisochinolinyl, Dihydrodibenzooxepinyl, Dibenzoozepinyl, Dihydrodibenzoozepinyl, Oxodihydrodibenzoozepinyl, Benzocycloheptapyridyl, Pyridobenzoazepinyl, Dihydropyridobenzoazepinyl, Dihydropyridobenzodiazepinyl, Oxodihydropyridobenzodiazepinyl, Dihydropyridobenzooxepinyl oder Dihydrodibenzothiazepinyl;

R⁹ ausgewählt ist aus
Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, Benzyl, Phenyl, Indanyl, Indenyl, Naphthyl, Anthryl;

Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Thiadiazolyl, Triazolyl, Pyridyl,

Benzofuryl, Benzothienyl, Indolyl, Benzooxazolyl, Oxobenzooxazolyl, Benzoisoxazolyl, Benzothiazolyl, Benzoisothiazolyl, Benzoimidazolyl und Benzotriazolyl;

R¹⁰ gleichbedeutend mit **R⁹**, aber davon unabhängig ausgewählt ist, oder Hydroxy bedeuten kann;

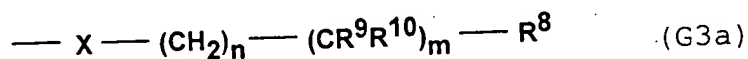
G² die mittels einer Doppelbindung an D gebundene Gruppierung



bedeutet, worin **R⁸** und **R⁹** die obenstehende Bedeutung haben, oder wobei die Gruppierung $=CR^8R^9$ auch ein über das Kohlenstoffatom verbundenes Ringsystem sein kann, ausgewählt aus

Indanyl, Tetrahydronaphthyl, Fluorenyl, Dihydroanthryl, Tetrahydrobenzocycloheptenyl, Dibenzocycloheptenyl, Dihydrodibenzocycloheptenyl;
Indolyl, Isoindolyl, Oxoindolyl, Tetrahydrochinolyl, Tetrahydroisochinolyl, Dihydroacridinyl, Dihydrodibenzooxepinyl, Dihydrothienobenzothiepinyl, Dihydrodibenzothiepinyl, Dibenzooazepinyl, Dihydrodibenzoazepinyl, Benzocycloheptapyridinyl, Dihydrobenzocycloheptapyridinyl, Pyridobenzoazepinyl, Dihydropyridobenzoazepinyl, Oxodihydropyridobenzoazepinyl, Dihydropyridobenzoazepinyl;

G³ ausgewählt ist aus



oder



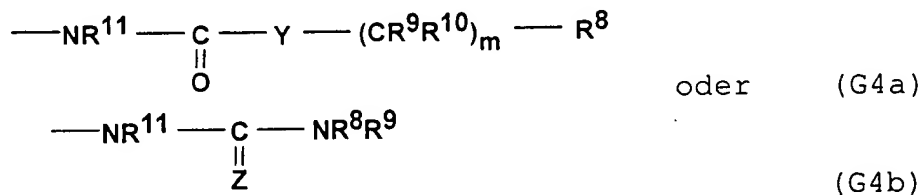
wobei m und die Substituenten R^8 , R^9 und R^{10} die obenstehenden Bedeutungen haben können und

n die Zahl 0 oder 1 ist,

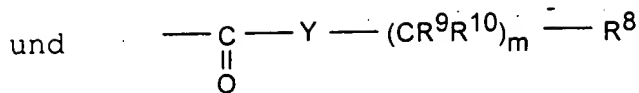
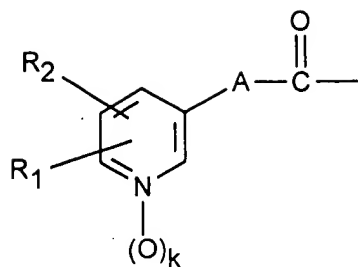
x die Bedeutung NR^{11} , O oder S hat, wobei

R^{11} ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_1 - C_3 -Alkyl, Benzyl und Phenyl, oder die Gruppierung $—NR^8R^9$ auch ein über das Stickstoffatom verbundener Stickstoffheterocyclus sein kann, ausgewählt aus Indolin, Isoindolin, (1H)-Dihydrochinolin, (1H)-Tetrahydrochinolin, (2H)-Tetrahydroisochinolin, (1H)-Tetrahydrobenzo[b]azepin, (1H)-Tetrahydrobenzo[c]azepin, (1H)-Tetrahydrobenzo[d]azepin, (5H)-Tetrahydrobenzo[b]oxazepin, (5H)-Tetrahydrobenzo[b]thiazepin, Carbazol, 1,1-Dioxo-1-thia-2-aza-acenaphthen, (10H)-Dihydroacridin, (10H)-Dihydrophenanthridin, Dihydrobenzo[d,e]isochinolin, (5H)-Dihydrodibenzoazepin, (5H)-Dihydrodibenzodiazepin, (5H)-Dihydrobenzo[b]pyrido[f]azepin, (11H)-Dihydrodibenzo[b,e]oxazepin, (11H)-Dihydrodibenzo[b,e]thiazepin, (10H)-Dihydrodibenzo[b,f]oxazepin, (10H)-Dihydrodibenzo[b,f]thiazepin, (5H)-Tetrahydrodibenzoazocin, (11H)-Dihydrobenzo[e]pyrido[b]-1,4-diazepin-6-on oder (11H)-Dihydrobenzo[b]pyrido[e]-1,4-diazepin-5-on;

G^4 mit der Maßgabe, daß das Strukturelement $D—G$ insgesamt nicht mehr als eine Amidgruppierung ($>N-CO-C<$ oder $\geq C-CO-N<$) enthalten darf, ausgewählt ist aus



wobei m und die Substituenten R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} und die Gruppierung die NR^8R^9 vorstehenden Bedeutungen mit der Maßgabe haben können, daß die Reste

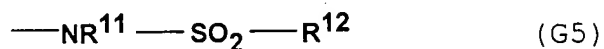


nicht identisch sein dürfen,

Y ausgewählt ist aus
Methylen, Ethenylen, oder eine Bindung darstellt, und

Z die die Bedeutung O oder S hat;

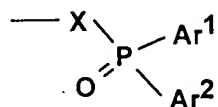
G⁵ die Bedeutung



aufweist, worin **R¹¹** die obenstehende Bedeutung hat, und

R¹² ausgewählt ist aus
Phenyl, Naphthyl, Anthryl;
Thienyl, Pyridyl, Benzothienyl oder Chinolinyll;

G⁶ ist ausgewählt aus



(G6),

worin **X** die vorstehenden Bedeutungen haben kann und

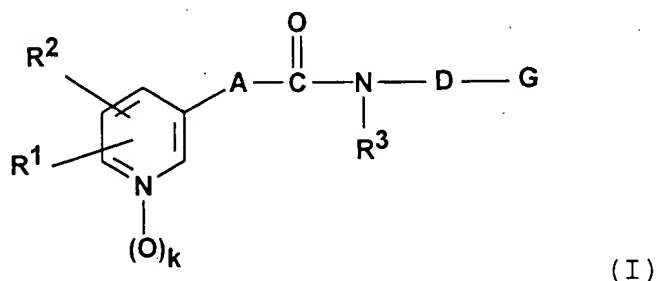
Ar¹ und **Ar²** unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Phenyl,
Pyridyl oder Naphthyl;

und wobei aromatische Ringsysteme in den Substituenten **R¹**, **R³**,
R⁸, **R⁹**, **R¹⁰**, **R¹¹**, **R¹²**, **Ar¹** und **Ar²** bzw. in den Ringsystemen
 $\text{---} CR^8R^9$ und $\text{---} NR^8R^9$ unabhängig voneinander substituiert sein
können durch ein bis drei gleiche oder verschiedene Gruppen,
ausgewählt aus

Halogen, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, Trifluormethyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, Benzyl, Phenyl, Hydroxy, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, C₁-C₆-Alkoxy, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertem C₁-C₆-Alkoxy, Benzyl-oxy, Phenoxy, Mercapto, C₁-C₆-Alkylthio, Phenylthio, Sulfo, Carboxy, C₂-C₇-Carboxyalkyl, C₃-C₇-Carboxyalkenyl, C₂-C₇-Alkoxy-carbonyl, Benzyloxycarbonyl, Nitro, Amino, C₁-C₆-Aminoalkyl, Mono-C₁-C₆-alkylamino, Di-(C₁-C₆-alkyl)amino und, für zwei benachbarte Reste am aromatischen Ring, Methylendioxy, und

wobei Alkyl- und Cycloalkylreste in der Gruppe G substituiert sein können durch ein oder zwei gleiche oder verschiedene Gruppen ausgewählt aus Hydroxy, Carboxy, C₂-C₇-Alkoxy-carbonyl, Benzyloxycarbonyl, Amino, Mono-C₁-C₆-alkylamino und Di-(C₁-C₆-alkyl)amino.

Ferner betrifft die Erfindung gemäß einer ganz besonders bevorzugten Ausgestaltung Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel (I)



worin die Substituenten die folgenden Bedeutungen aufweisen:

- R¹** ist ausgewählt aus
Wasserstoff, Fluor, Methyl, Trifluormethyl, Ethylthio;
- R²** ist Wasserstoff;
- R³** ist Wasserstoff;
- k** ist 0,
- A** ist ausgewählt aus
Ethylen oder Butylen, gegebenenfalls substituiert durch
Hydroxy oder ein oder zwei Fluoratome, oder
OCH₂, SCH₂,

Ethenylen oder 1,3-Butadienylen;

D ist ausgewählt aus

C₃-C₈-Alkylen, gegebenenfalls substituiert durch Hydroxy oder Phenyl;

C₃-C₈-Alkenylen, gegebenenfalls substituiert durch Phenyl, C₃-C₈-Alkinylen; oder

C₃-C₈-Alkylen, C₃-C₈-Alkenylen oder C₃-C₈-Alkinylen, in denen ein oder zwei Methylenheiten isoster ersetzt sind durch O, NH oder CO;

G ist ausgewählt aus

Cyclopentylphenylmethyl, Cyclohexylphenylmethyl, Cyclohexylhydroxyphenylmethyl, Diphenylmethyl, Diphenylhydroxymethyl, Diphenylmethylen, Diphenylethyl, Diphenylhydroxyethyl, Diphenylethylen, Triphenylmethyl, Triphenylethyl, Triphenylhydroxyethyl, Triphenylethylen, Naphthylmethyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Hydroxytetrahydronaphthyl, Tetrahydronaphthyliden, Fluorenyl, Hydroxyfluorenyl, Fluorenyliden, Tetrahydrobenzocycloheptenyl, Hydroxytetrahydrobenzocycloheptenyl, Tetrahydrobenzocycloheptenyliden, Dihydrodibenzocycloheptenyl, Hydroxydihydrodibenzocycloheptenyl, Dihydrodibenzocycloheptenyliden;

Phenyl-thienylmethyl, Phenyl-thienylhydroxymethyl, Phenyl-thienylmethylen, Dithienylmethyl, Dithienylhydroxymethyl, Dithienylmethylen, Phenyl-furylmethyl, Phenyl-furylhydroxymethyl, Phenyl-furylmethylen, Phenyl-pyridylmethyl, Phenyl-pyridylhydroxymethyl, Phenyl-pyridylmethylen;

Tetrahydrochinolinyl, Tetrahydroisochinolinyl, Benzocycloheptapyridinyl, Benzocycloheptapyridinyliden, Dihydrobenzocycloheptapyridinyl, Dihydrobenzocycloheptapyridinyliden, Dihydrodibenzooxepinyl, Dihydrodibenzooxepinyliden, Dihydrodibenzothiepinyl, Dihydrodibenzothiepinyliden;

Phenylpyrrolyl, Diphenylpyrrolyl, Phenylthienyl, Diphenylthienyl, Phenylpyrazolyl, Diphenylpyrazolyl, Phenylimid-

azolyl, Diphenylimidazolyl, Phenylpyridyl, Diphenylpyridyl, Indolyl, Oxindolyl, Benzoimidazolyl, Oxobenzoimidazolyl, Benzothiazolyl, Oxobenzothiazolyl, Benzoisothiazolyl, Benzooxazolyl, Oxobenzooxazolyl, Benzotriazolyl;

Diphenylmethylamino, Diphenylmethyl-methylamino, Dibenzylamino, Benzylphenylamino, Cyclohexylphenylamino, Triphenylmethylamino, Biphenylamino, Diphenylamino; N-Indolyl, N-Isoindolyl, N-Tetrahydrochinolyl, N-Tetrahydrobenzazepinyl, N-Phenyl-tetrahydrobenzazepinyl, N-1,1-Dioxo-1-thia-2-aza-acenaphthenyl, N-1H,3H-Benzo[de]isochinolyl, N-Dihydrodibenzoazepinyl;

Diphenylmethoxy, Diphenylmethylthio;

Diphenylacetyl-amino, Diphenylacetyl-phenylamino, Diphenylpropionylamino, Diphenylacryloylamino, Naphthylacetyl-amino, Furoylacrylamino, Benzoylamino, Naphthoylamino, Oxofluorenylcarbonylamino, Furoylamino;

Diphenylmethylaminocarbonylamino, Dibenzylaminocarbonylamino, Naphthylmethylaminocarbonylamino, Dibenzylaminocarbonylamino, Biphenylaminocarbonylamino, Naphthylaminocarbonylamino, Benzylphenylaminocarbonylamino, Diphenylaminocarbonylamino; Diphenylaminocarbonyl-phenylamino; Diphenylfurylaminocarbonylamino, Indolyl-N-carbonylamino, Isoindolyl-N-carbonylamino, 1H,3H-Benzo[de]isochinolyl-N-carbonylamino, Tetrahydrobenzazepinyl-N-carbonylamino, Phenyl-tetrahydrobenzazepinyl-N-carbonylamino, Dihydrodibenzoazepin-N-carbonylamino, Dihydrobenzopyridoazepinyl-N-carbonylamino;

Tolylsulfonylamino, Naphthylsulfonylamino, Diphenylphosphinoylamino und Diphenylphosphinoxy,

und wobei aromatische Ringsysteme in **G** unabhängig voneinander substituiert sein können durch ein bis drei gleiche oder verschiedene Gruppen ausgewählt aus Halogen, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, Trifluormethyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, Benzyl, Phenyl, Hydroxy, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, C₁-C₆-Alkoxy, ganz

oder teilweise durch Fluor substituiertem C₁-C₆-Alkoxy, Benzyl-oxy, Phenoxy, Mercapto, C₁-C₆-Alkylthio, Phenylthio, Sulfo, Carboxy, C₂-C₇-Carboxyalkyl, C₃-C₇-Carboxyalkenyl, C₂-C₇-Alkoxy-carbonyl, Benzyloxycarbonyl, Nitro, Amino, C₁-C₆-Aminoalkyl, Mono-C₁-C₆-alkylamino, Di-(C₁-C₆-alkyl)amino und, für zwei be-nachbarte Reste am aromatischen Ring, Methylendioxy, und

wobei Alkyl- und Cycloalkylreste in der Gruppe G substituiert sein können durch ein oder zwei gleiche oder verschiedene Grup-pen, ausgewählt aus Hydroxy, Carboxy, C₂-C₇-Alkoxy-carbonyl, Benzyloxycarbonyl, Ami-no, Mono-C₁-C₆-alkylamino und Di-(C₁-C₆-alkyl)amino.

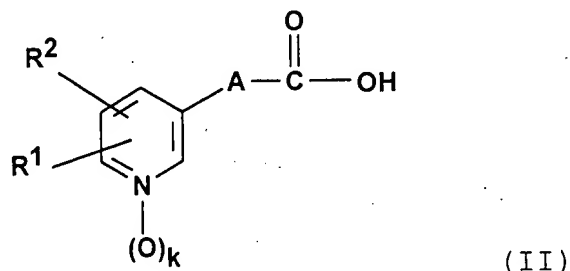
Ganz besonders bevorzugte konkrete Ausgestaltungen der Erfin-dung stellen die folgenden Endprodukte dar:

- (1) N-[8,8-Bis-(4-fluor-phenyl)-octyl]-3-pyridin-3-yl-acryl-amid•Hydrochlorid (Substanz 23 als Hydrochlorid)
- (2) N-[6-(3,3-Diphenyl-ureido)-hexyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid (Substanz 270)
- (3) N-[4-(1-Phenyl-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-bu-tyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid (Substanz 207)
- (4) N-(8,8-Diphenyl-octyl)-3-pyridin-3-yl-acrylamid (Substanz 17)
- (5) N-(8-Hydroxy-8,8-diphenyl-octyl)-3-pyridin-3-yl-acrylamid (Substanz 41)
- (6) N-[4-(3,3-Diphenyl-ureido)-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid (Substanz 268)
- (7) N-[4-(1H,3H-Benzo[de]isochinolin-2-yl)-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid (Substanz 225)
- (8) N-[6-(10,11-Dihydrodibenzo[b,f]azepin-5-yl-carbonylamino)-hexyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid (Substanz 295)
- (9) 3-Pyridin-3-yl-N-[6-(tosylamino)-hexyl]-acrylamid

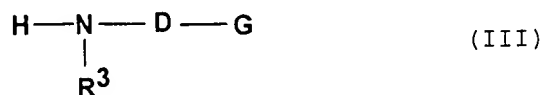
- (Substanz 310)
- (10) N-[4-(1,1-Dioxo-1-thia-2-aza-acenaphthylen-2-yl)-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid (Substanz 214)
- (11) N-(6-Hydroxy-6,6-diphenyl-hexyl)-3-pyridin-3-yl-acrylamid (Substanz 31)
- (12) N-(6,6-Diphenyl-hex-5-enyl)-3-pyridin-3-yl-acrylamid (Substanz 120)
- (13) N-[4-(4,5-Diphenyl-imidazol-1-yl)-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid (Substanz 63)
- (14) N-[4-(trans-2-Phenyl-cyclopropyl-carbonylamino)-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid (Substanz 250)
- (15) N-(5-Hydroxy-5,5-diphenyl-pentyl)-3-pyridin-3-yl-acrylamid (Substanz 27)
- (16) N-(7-Phenyl-heptyl)-3-pyridin-3-yl-acrylamid (Substanz 3)
- (17) N-(4-Diphenylacetyl-amino-butyl)-3-pyridin-3-yl-acrylamid (Substanz 247)
- (18) N-[4-(Benzhydryl-amino)-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid (Substanz 187) und
- (19) N-(4-{[2-(Benzhydrylmethyl-amino)-ethyl]-methyl-amino}-butyl)-3-pyridin-3-yl-acrylamid (Substanz 193).

Weiterer Gegenstand der Erfindung sind die bereits oben in Kürze erwähnten, an sich bekannten Analogieverfahren nach verschiedenen Varianten zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I). Gemäß dem

Verfahren (A) werden Verbindungen der Formel (I) werden erhalten, indem man Carbonsäuren der Formel (II),



worin R¹, R², A und k die oben angegebenen Bedeutungen haben, oder ihre reaktiven Derivate mit Verbindungen der Formel (III) umgesetzt,



worin D, G und R³ wie oben definiert sind.

Reaktive Derivate der Verbindung (II) können beispielsweise sein aktivierte Ester, Anhydride, Säurehalogenide (insbesondere Säurechloride), einfache niedrige Alkylester. Geeignete aktivierte Ester sind z. B. p-Nitrophenylester, 2,4,6-Trichlorphenylester, Pentachlorphenylester, Cyanomethylester, Ester des N-Hydroxysuccinimids, des N-Hydroxyphthalimids, des 1-Hydroxybenzotriazols, des N-Hydroxypiperidins, des 2-Hydroxypyridins, des 2-Mercaptopyridins usw.. Anhydride können sowohl symmetrische Anhydride sein oder gemischte, wie man sie beispielsweise mit Pivaloylchlorid oder mit Chlorformiaten erhält. Hierzu können aromatische (z.B. Chlorameisensäurephenylester), araliphatische (z.B. Chlorameisensäurebenzylester) oder aliphatische Chlorformiate (z.B. Chlorameisensäuremethylester, -ethylester oder -isobutylester) verwendet werden.

Die Umsetzung der Verbindungen (II) mit den Verbindungen (III) kann auch in Gegenwart von Kondensationsmitteln wie Dicyclohexylcarbodiimid, 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid Hydrochlorid, N,N'-Carbonyldiimidazol, 1-Ethoxycarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydrochinolin usw. ausgeführt werden. Verwendet man Carbodiimide als Kondensationsmittel, können vorteilhaft Reagentien wie N-Hydroxysuccinimid, N-Hydroxyphthalimid, 1-Hydroxybenzotriazol, N-Hydroxypiperidin usw. zugesetzt werden.

Die Verbindungen der Formel (III) können sowohl als freie Basen als auch in Form ihrer Säureadditionssalze zur Umsetzung verwendet werden. Zu bevorzugen sind hierbei die Salze anorganischer Säuren, also beispielsweise Hydrochloride, Hydrobromide oder Sulfate.

Die Umsetzung der Verbindungen (II) oder ihrer reaktiven Derivate mit den Verbindungen (III) wird üblicherweise in einem geeigneten, vorzugsweise inerten Lösungsmittel ausgeführt. Als Beispiele seien genannt aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, halogenierte Kohlenwasserstoffe (z. B. Dichlormethan, Chloroform, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethylen), Ether (z. B. Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Glycoldimethylether), Ethylacetat, Acetonitril oder polare aprotische Lösemittel wie z. B. Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder N-Methylpyrrolidon. Es können sowohl reine Lösemittel als auch Gemische aus zwei oder mehreren verwendet werden.

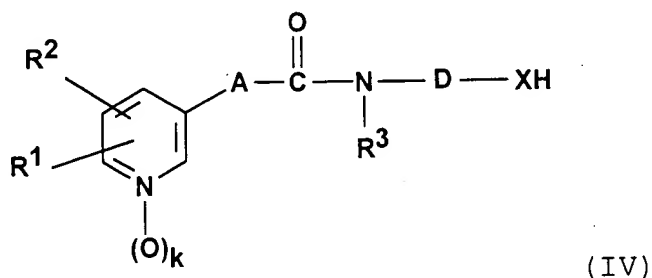
Die Reaktion wird ggf. in Gegenwart einer Hilfsbase ausgeführt. Geeignete Beispiele hierfür sind Alkalimetallcarbonate (Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat), Alkalimetallhydrogencarbonate (Natriumhydrogencarbonat, Kaliumhydrogencarbonat), oder organische Basen wie beispielsweise Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Tributylamin, N-Methylmorpholin oder Pyridin. Als Base kann auch ein entsprechender Überschuß der Verbindung (III) verwendet werden. Werden die Verbindungen (III)

mäßig, die Menge der eingesetzten Hilfsbase äquivalent zu berücksichtigen.

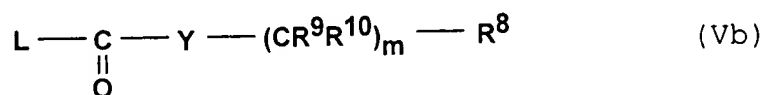
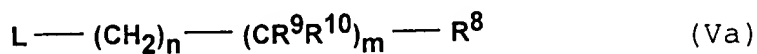
Die Reaktionstemperaturen können - je nach Reaktivität der Edukte - in einem weiten Bereich variieren. Im allgemeinen wird die Umsetzung bei Temperaturen zwischen -40°C und 180°C , vorzugsweise zwischen -10°C und 130°C durchgeführt, insbesondere bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösemittels.

Die Ausgangsverbindungen (II) und (III) sind bekannt bzw. können nach bekannten Verfahren in analoger Weise hergestellt werden. Zudem ist die Herstellung repräsentativer Beispiele nachfolgend beschrieben.

Nach dem **Verfahren (B)** können Verbindungen der Formel (I), worin G den Bedeutungen G3a, G4, G5 oder G6 entspricht und gegebenenfalls X gleich NR^{11} ist, auch hergestellt werden durch Umsetzung von Verbindungen der Formel (IV)



mit geeigneten Alkylierungs- oder Arylierungsmitteln bzw. Carbonsäure-, Carbaminsäure-, ThiocarbaminsäureSulfonsäure oder Phosphinsäurederivaten der Formel (Va) bis (Ve),





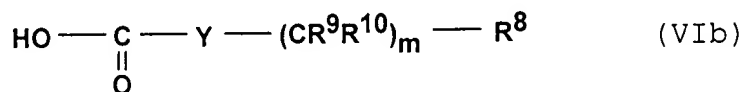
worin L jeweils eine geeignete Abgangsgruppe ist. Die Art der Abgangsgruppe L und die Bedingungen der Umsetzung hängen von der Natur des zu übertragenden Restes ab. Nach der weiteren Verfahrensvariante gemäß dem

Verfahren (B1) lassen sich Verbindungen der Formel (I), in denen G die Bedeutung von G3a mit $\text{X} = \text{NR}^{11}$ gemäß vorstehender Definition hat, außer nach dem Verfahren (A) auch dadurch herstellen, daß man Verbindungen der Formel (IV) mit einem geeigneten Alkylierungsmittel bzw. Arylierungsmittel der Formel (Va) umsetzt, worin m, n, R^8 , R^9 und R^{10} wie vorstehend definiert sind und die Austrittsgruppe L ein reaktives Derivat eines Alkohols sein kann, beispielsweise ein Halogenatom wie Chlor, Brom oder Iod, oder ein Sulfonsäureester, also beispielsweise ein Methansulfonyloxyrest, Trifluormethansulfonyloxy-, Ethansulfonyloxy-, Benzolsulfonyloxy-, p-Toluolsulfonyloxy-, p-Brombenzolsulfonyloxy-, m-Nitrobenzolsulfonyloxyrest.

Die Umsetzung der Verbindungen (IV) und (Va) erfolgt üblicherweise in einem geeigneten inerten Lösungsmittel. Solche Lösungsmittel können z. B. sein aromatische Kohlenwasserstoffe (Benzol, Toluol, Xylol), Ether (z. B. Tetrahydrofuran, Dioxan, Glycoldimethylether), Ethylacetat, Acetonitril, Ketone (Aceton, Ethylmethylketon), polare protische Lösungsmittel wie Alkohole (Ethanol, Isopropanol, Butanol, Glycolmonomethylether) oder polare aprotische Lösemittel wie z. B. Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder N-Methylpyrrolidon. Es können sowohl reine Lösemittel als auch Gemische aus zwei oder mehreren verwendet werden. Vorzugsweise werden die Umsetzungen in Gegenwart von Basen durchgeführt, wobei dieselben wie oben im Verfahren (A) genannten zur Anwendung kommen können. Werden als Verbindung

(Va) Chloride oder Bromide eingesetzt, so läßt sich die Umsetzung durch Zusatz von Alkalimetalliodiden (Natriumiodid, Kaliumiodid) beschleunigen. Die Reaktionstemperaturen können je nach Reaktivität der Edukte zwischen 0°C und 180°C variieren, liegen bevorzugt jedoch zwischen 20°C und 130°C. Nach dem

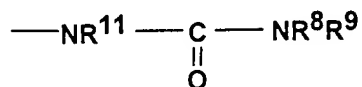
Verfahren (B2) lassen sich Verbindungen der Formel (I), worin G die Bedeutungen G4 bis G6 gemäß vorstehender Definition hat, außer nach dem Verfahren (A) auch dadurch herstellen, daß man Verbindungen der Formel (IV) mit einer Carbonsäure, Thiocarbaminsäure, Carbaminsäure, Sulfonsäure bzw. Phosphinsäure der Formeln (VIb) bis (VIe), worin m, Y, Z, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹², Ar¹, Ar² und ggf. die Gruppe NR⁸R⁹ die vorstehenden Bedeutungen haben,



oder ihren reaktionsfähigen Derivaten umgesetzt. Bevorzugte reaktionsfähige Derivate der Carbonsäuren (VIb) bzw. Sulfonsäuren (VIId) sind symmetrische oder unsymmetrische Carbonsäureanhydride bzw. Sulfonsäureanhydride oder Carbonsäure- bzw. Sulfonsäurehalogenide, insbesondere Carbonsäure- bzw. Sulfonsäurechloride. Bevorzugte reaktionsfähige Derivate der Carbaminsäuren bzw. Thiocarbaminsäuren (VIc) bzw. Phosphinsäuren (VIe) sind die Carbamoyl-, Thiocarbamoyl- bzw. Phosphinoylhalogenide, insbe-

sondere Carbaminsäure-, Thiocarbaminsäure- bzw. Phosphinsäurechloride. Die Umsetzung der Säuren (VI) bzw. ihrer reaktiven Derivate mit den Verbindungen (IV) erfolgt dabei vorzugsweise in Gegenwart von Hilfsbasen in Lösemitteln und unter Bedingungen, wie sie im Verfahren (A) beschrieben sind. Gemäß dem

Verfahren (B3) können Verbindungen der Formel (I), worin G einen Carbamoylrest gemäß der Definition G4b mit $Z = O$ darstellt, das heißt, eine Gruppe



bedeutet,

außer nach den Verfahren (A) und (B2) auch dadurch hergestellt werden, daß man Verbindungen der Formel (IV), worin $X = \text{NR}^{11}$, mit einem Carbonylgruppenüberträger zu einem Intermediat umsetzt und nachfolgend, ohne das Intermediat zu reinigen oder zu isolieren, mit einem primären oder sekundären Amin der Formel (VII),

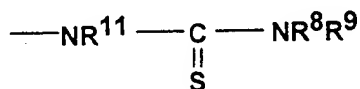


worin R^8 und R^9 oder ggf. der Rest NR^{8}R^9 die Bedeutungen gemäß vorstehender Definitionen haben, zur Reaktion bringt.

Als besonders reaktive Carbonylgruppenüberträger haben sich Kohlensäuretrichlormethylester (Triphosgen) und Carbonyldiimidazol erwiesen. Die Umsetzung der Verbindungen der Formel (IV) mit Triphosgen bzw. Carbonyldiimidazol erfolgt üblicherweise in einem absoluten, inerten Lösemittel in Gegenwart eines tertiären organischenamins als Hilfsbase dergestalt, daß man die Lösung der Verbindungen (IV) und der Hilfsbase langsam zur Lösung einer äquivalenten Menge des Carbonylgruppenüberträgers fließen läßt. Die Umsetzung erfordert hierbei Molverhältnisse von 1:1 für die Reaktion von Verbindung (IV) und Carbonyldiimidazol, dagegen ein Verhältnis von 1:0,35 für die Verwendung von Triphosgen. Nach vollständiger Umsetzung der Komponenten zum Zwischenprodukt wird die Verbindung (VII) in stöchiometri-

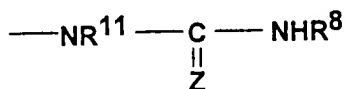
scher Menge oder im Überschuß als Lösung oder in Substanz hinzugefügt und die Reaktion üblicherweise bei erhöhter Temperatur vollendet. Geeignete inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Heptan, Benzol, Toluol, Xylol, chlorierte Kohlenwasserstoffe (z. B. Dichlormethan, Chloroform, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethylen), Ether (z. B. Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan), Ester wie Ethylacetat, Butylacetat, Acetonitril oder polare aprotische Lösemittel wie Formamid oder Dimethylformamid. Es können sowohl reine Lösemittel als auch Gemische verschiedener verwendet werden. Als Hilfsbasen eignen sich Amine wie beispielsweise Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Tributylamin, N-Methylmorpholin oder Pyridin. Werden die Verbindungen (IV) oder (VII) als Salze eingesetzt, wird die Menge der Hilfsbase demgemäß erhöht. Die Reaktionstemperaturen können für die erste Teilreaktion zwischen -40°C und 50°C liegen, bevorzugt bei 0°C bis 30°C, für die zweite Teilreaktion zwischen 0°C und 150°C, bevorzugt bei 20°C bis 120°C.

Verbindungen der Formel (I), worin G einen Thiocarbamoylrest gemäß der Definition G4b mit Z = S darstellt, das heißt, eine Gruppe



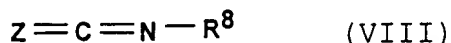
bedeutet, lassen sich in vollkommen entsprechender Weise aus den Verbindungen (IV) und (VII) herstellen, indem man als Thiocarbonylgruppenüberträger das Thiocarbonyldiimidazol oder Thiophosgen einsetzt. Nach dem

Verfahren (B4) schließlich lassen sich Verbindungen der Formel (I), worin G einen Carbamoylrest oder Thiocarbamoylrest gemäß der Definition G4b mit R⁹ = Wasserstoff darstellt, das heißt eine Gruppe



bedeutet, außer nach den Verfahren (A), (B2) und (B3) auch dadurch herstellen, daß man Ausgangsverbindungen der Formel (IV,

worin $X = NR^{11}$, mit einem Isocyanat oder Isothiocyanat der Formel (VIII), in der R^8 die definitionsgemäßen Bedeutungen hat,



zur Reaktion bringt.

Die Umsetzung der Verbindungen der Formel (IV) mit den Isocyanaten bzw. Isothiocyanaten der Formel (VIII) erfolgt dabei in absoluten, inerten Lösemitteln, wie sie bei dem Verfahren (B3) genannt sind. Es lassen sich auch Gemische verschiedener Lösemittel verwenden. Die Reaktionstemperaturen können dabei im Bereich von $-20^{\circ}C$ bis $150^{\circ}C$ variieren, liegen bevorzugt jedoch bei $20^{\circ}C$ bis $100^{\circ}C$.

Die Verbindungen (I) werden üblicherweise zunächst in Form ihrer freien Basen oder deren Hydrate oder Solvate erhalten, je nach Art der Isolierung und Reinigung. Ihre Additionssalze mit pharmakologisch geeigneten Säuren erhält man in üblicher Weise durch Umsetzung der Base mit der gewünschten Säure in einem geeigneten Lösungsmittel. Je nach Zahl der basischen Zentren der Verbindungen (I) können ein oder mehrere Äquivalente Säure pro Mol Base gebunden werden.

Geeignete Lösungsmittel sind z.B. chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Chloroform; Ether wie Diethylether, Dioxan oder Tetrahydrofuran; Acetonitril; Ketone wie Aceton oder Ethylmethylketon; Ester wie Methylacetat oder Ethylacetat oder niedermolekulare Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol; und Wasser. Es können sowohl reine Lösemittel als auch Gemische aus zwei oder drei Lösemitteln verwendet werden. Die Salze können durch Auskristallisieren, Ausfällen oder Verdampfen des Lösemittels gewonnen werden. Sie fallen hierbei ggf. als Hydrate oder Solvate an.

Aus den Salzen lassen sich die Basen durch Alkalisieren zurückgewinnen, beispielsweise mit wäßriger Ammoniaklösung, Alkalicarbonat oder verdünnter Alkalilauge.

Im folgenden werden zur weiteren Erläuterung der vorstehenden Verfahrensvarianten Synthesebeispiele für erfindungsgemäße Endprodukte gegeben:

SYNTHESEBEISPIELE

für erfindungsgemäße Endprodukte gemäß der Formel (I)

In den Herstellungsbeispielen für Endprodukte stehen die Abkürzungen für folgende Begriffe:

| | |
|--------|---|
| Schmp. | = Schmelzpunkt, |
| RT | = Raumtemperatur, |
| MPLC | = Mitteldruckchromatographie, |
| THF | = Tetrahydrofuran, |
| DMF | = Dimethylformamid, |
| abs. | = absolut, |
| CDI | = Carbonyldiimidazol, |
| EDC | = N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethyl-carbodiimid Hydrochlorid, |
| HOBT | = 1-Hydroxybenzotriazol, |
| TEA | = Triethylamin. |

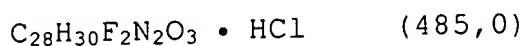
^1H -NMR-Spektrum = Protonenresonanzspektrum, aufgenommen bei 100 MHz. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm gegen TMS als Standard ($\delta = 0.0$) angegeben, wobei

| | |
|-----------|---------------------|
| s | = Singulett, |
| d | = Dublett, |
| t | = Triplett, |
| dt | = Dublett-Triplett, |
| m | = Multiplett, |
| Ar | = Aromat, |
| Py | = Pyridin |
| bedeuten. | |

Beispiel 1

N-[8,8-Bis-(4-fluor-phenyl)-octyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid-Hydrochlorid (Substanz 23 als Hydrochlorid)

1,34 g (9,0 mmol) 3-(3-Pyridyl)-acrylsäure werden in 20 ml abs. Dichlormethan suspendiert und nach Zugabe von zwei Tropfen Pyridin im Eisbad unter Feuchtigkeitsausschluß auf ca. 0°C abgekühlt. 2 ml (23,2 mmol) Oxalylchlorid werden langsam zugegeben, und die Mischung zuerst 30 min unter Eiskühlung und dann über Nacht bei RT gerührt. Anschließend destilliert man Lösungsmittel und überschüssiges Oxalylchlorid am Rotationsverdampfer ab. Um das Oxalylchlorid vollständig zu beseitigen, wird der farblose Rückstand noch zwei Stunden im Hochvakuum getrocknet. Das so erhaltene Säurechlorid wird ohne weitere Reinigung in 20 ml abs. Dichlormethan suspendiert und im Eisbad unter Feuchtigkeitsausschluß auf ca. 0°C abgekühlt. 2,4 g (7,5 mmol) 8,8-Bis-(4-fluor-phenyl)-octylamin werden in 40 ml abs. Dichlormethan zusammen mit 0,9 g (9,0 mmol) TEA zu dieser Suspension zuge tropft. Nach der vollständigen Zugabe wird das Eisbad entfernt, und die Reaktion noch zwei Stunden bei RT gerührt. Die Mischung wird anschließend eingeengt, in 10%iger Natronlauge aufgenommen und dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (95/5) chromatographisch gereinigt. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand in Methanol gelöst und mit methanolischer HCl-Lösung versetzt. Das abgesaugte HCl-Salz wird zweimal aus 70 ml Aceton kristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 126 - 129°C. Ausbeute 2,4 g (42%).



IR-Spektrum (KBr): $\nu(\text{NH})$ 3280 cm^{-1}
 $\nu(\text{C=O})$ 1670, 1635, 1550 cm^{-1}
 $\nu(\text{C=C})$ 1600 cm^{-1}

^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3): 1.00 - 2.15 (12H, m, $\text{C}-(\text{CH}_2)_6\text{-C}$)
3.20 - 3.55 (2H, m, CONHCH_2)
3.84 (1H, t, Ar_2CH , $J=7.7$ Hz)
6.80 - 8.00 (13H, m, Ar, Py,
CH=CH, NH, HCl)
8.30 - 8.45 (1H, m, Py)
8.60 - 8.75 (1H, m, Py)
9.30 - 9.45 (1H, m, Py)

Beispiel 2

N-[6-(3,3-Diphenyl-ureido)-hexyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid
(Substanz 270)

Herstellung analog zu Beispiel 1.

Ansatzgröße: 2,6 g (17,6 mmol) 3-(3-Pyridyl)-acrylsäure, 1,8 ml (20,8 mmol) Oxalylchlorid und 5,0 g (16,0 mmol) 6-(3,3-Diphenyl-ureido)-hexylamin.

Bei der Reinigung wird zuerst an Kieselgel mit $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (100/0 bis 95/5) chromatographiert, anschließend aus 25 ml Essigsäureethylester/Petrolether (4/1) kristallisiert: Farblose Kristalle vom Schmp. 105 - 107°C; Ausbeute 1,1 g (15%).

$\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2$ (442,6)

IR-Spektrum (KBr): $\nu(\text{NH})$ 3340, 3270 cm^{-1}
 $\nu(\text{C=O})$ 1655, 1540 cm^{-1}
 $\nu(\text{C=C})$ 1615 cm^{-1}

^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3): 1.25 - 1.80 (8H, m, $\text{C}-(\text{CH}_2)_4-\text{C}$)
3.20 - 3.60 (4H, m, CONHCH_2)
4.50 - 4.75 (1H, m, NH)
6.38 (1H, d, $\text{CH}=\text{CHCO}$, $J=15.7$ Hz)
6.40 - 6.65 (1H, m, NH)
7.05 - 7.50 (11H, m, Ar, Py)
7.54 (1H, d, $\text{CH}=\text{CHCO}$, $J=15.7$ Hz)
7.60 - 7.75 (1H, m, Py)
8.50 - 8.60 (1H, m, Py)
8.60 - 8.70 (1H, m, Py)

Beispiel 3

N-[4-(1-Phenyl-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid (Substanz 207)

Herstellung analog zu Beispiel 1.

Ansatzgröße: 2,8 g (18,8 mmol) 3-(3-Pyridyl)-acrylsäure, 2,2 ml (25,5 mmol) Oxalylchlorid und 5,0 g (17,0 mmol) 4-(1-Phenyl-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl)-butylamin.

Bei der Reinigung wird zuerst an Kieselgel mit $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (95/5) chromatographiert, anschließend wird der ölige Rückstand mit Diisopropylether angerieben bis Kristalle entstehen: Farblose Kristalle vom Schmp. $92 - 94^\circ\text{C}$; Ausbeute 0,7 g (9%).

$\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}$ (425,6)

IR-Spektrum (KBr): $\nu(\text{NH})$ 3300 cm^{-1}
 $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1655, 1530 cm^{-1}
 $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1615 cm^{-1}

^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3): 1.45 - 1.85 (4H, m, C-CH₂-CH₂-C)
2.35 - 3.60 (10H, m, N-CH₂,
Tetrahydroazepin, CONHCH₂)
4.30 - 4.55 (1H, m, ArCH)
6.10 - 6.35 (1H, m, NH)
6.37 (1H, d, CH=CHCO, J=15.7 Hz)
6.60 - 7.50 (10H, m, Ar, Py)
7.59 (1H, d, CH=CHCO, J=15.7 Hz)
7.60 - 7.90 (1H, m, Py)
8.50 - 8.65 (1H, m, Py)
8.65 - 8.80 (1H, m, Py)

Beispiel 4

N-(8,8-Diphenyl-octyl)-3-pyridin-3-yl-acrylamid (Substanz 17)

Herstellung analog zu Beispiel 1.

Ansatzgröße: 2,7 g (18,0 mmol) 3-(3-Pyridyl)-acrylsäure, 5 ml (57,9 mmol) Oxalylchlorid, 3,9 ml (28,0 mmol) TEA und 4,0 g (14,0 mmol) 8,8-Diphenyloctylamin.

Bei der Reinigung wird zuerst an Kieselgel mit $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (95/5) chromatographiert, anschließend zweimal aus 100 ml Essigsäureethylester/Diisopropylether kristallisiert: Farblose Kristalle vom Schmp. 92 - 93°C in einer Ausbeute von 3,1 g (54%).

$\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}$ (412,6)

IR-Spektrum (KBr):
 $\nu(\text{NH})$ 3240 cm^{-1}
 $\nu(\text{C=O})$ 1645, 1550 cm^{-1}
 $\nu(\text{C=C})$ 1610 cm^{-1}

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃): 1.10 - 2.20 (12H, m, C-(CH₂)₆-C)
3.36 (2H, dt, CONHCH₂, J=6.5 Hz,
J=12.7 Hz)
3.88 (1H, t, Ar₂CH, J=7.7 Hz)
5.55 - 5.80 (1H, m, NH)
6.43 (1H, d, CH=CHCO, J=15.6 Hz)
7.05 - 7.40 (11H, m, Ar, Py)
7.61 (1H, d, CH=CHCO, J=15.6 Hz)
7.65 - 7.85 (1H, m, Py)
8.50 - 8.65 (1H, m, Py)
8.65 - 8.80 (1H, m, Py)

Beispiel 5

N-(8-Hydroxy-8,8-diphenyloctyl)-3-pyridin-3-yl-acrylamid (Substanz 41)

3,4 g (23,0 mmol) 3-(3-Pyridyl)-acrylsäure und 3,7 g (23,0 mmol) CDI werden unter Feuchtigkeitsausschluß in 50 ml THF unter Rückfluß erhitzt. Nach einer Stunde wird auf RT abgekühlt und 6,5 g (21,9 mmol) 8-Hydroxy-8,8-diphenyloctylamin, gelöst in 20 ml THF, werden zugetropft. Nach erfolgter Zugabe rührt man noch drei Stunden bei RT und läßt über Nacht stehen. Die Mischung wird mit 50 ml Wasser versetzt und dreimal mit Essigsäureethylester ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit CHCl₃/CH₃OH (95/5) chromatographisch gereinigt und anschließend zweimal aus 200 ml und 140 ml Essigsäureethylester kristallisiert: Farblose Kristalle vom Schmp. 139 - 140°C in einer Ausbeute von 3,7 g (39%).

IR-Spektrum (KBr): $\nu(\text{NH})$ 3270 cm^{-1}
 $\nu(\text{C=O})$ 1660, 1540 cm^{-1}
 $\nu(\text{C=C})$ 1610 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR-Spektrum (CDCl}_3\text{):$ 1.05 - 1.70 (10H, m, $\text{C}-(\text{CH}_2)_5-\text{C}$)
2.05 - 2.40 (2H, m, $\text{C}(\text{OH})-\text{CH}_2$)
3.27 (2H, dt, CONHCH_2 , $J=6.4$ Hz,
 $J=12.3$ Hz)
4.59 (1H, s, OH)
6.66 (1H, d, CH=CHCO , $J=15.8$ Hz)
7.05 - 7.65 (13H, m, Ar, Py,
 CH=CHCO , NH)
7.75 - 7.90 (1H, m, Py)
8.45 - 8.60 (1H, m, Py)
8.65 - 8.75 (1H, m, Py)

Beispiel 6

N-[4-(3,3-Diphenyl-ureido)-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid
(Substanz 268)

Herstellung analog zu Beispiel 1.

Ansatzgröße: 3,5 g (23,5 mmol) 3-(3-Pyridyl)-acrylsäure, 4,0 g (31,5 mmol) Oxalylchlorid und 6,0 g (21,1 mmol) 4-(3,3-Diphenyl-ureido)-butylamin.

Bei der Reinigung wird zuerst mit $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (95/5) chromatographiert, anschließend aus 100 ml Essigsäureethylester kristallisiert. Beigefarbene Kristalle vom Schmp. 123 - 125°C. Ausbeute 4,1 g (46%).

$\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$ (414,5)

IR-Spektrum (KBr): $\nu(\text{NH})$ 3400, 3280 cm^{-1}
 $\nu(\text{C=O})$ 1670, 1640, 1560 cm^{-1}
 $\nu(\text{C=C})$ 1600 cm^{-1}

^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3): 1.45 - 1.70 (4H, m, C-CH₂-CH₂-C)
3.10 - 3.55 (4H, m, CONHCH₂)
4.60 - 4.80 (1H, m, NH)
6.50 (1H, d, CH=CHCO, J=15.7 Hz)
6.70 - 6.95 (1H, m, NH)
7.05 - 7.50 (11H, m, Ar, Py)
7.58 (1H, d, CH=CHCO, J=15.7 Hz)
7.60 - 7.80 (1H, m, Py)
8.45 - 8.60 (1H, m, Py)
8.60 - 8.75 (1H, m, Py)

Beispiel 7

N-[4-(1H,3H-Benzo[de]isochinolin-2-yl)-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid (Substanz 225)

Herstellung analog zu Beispiel 1.

Ansatzgröße: 1,8 g (12,1 mmol) 3-(3-Pyridyl)-acrylsäure, 4,0 g (31,5 mmol) Oxalylchlorid und 2,6 g (10,8 mmol) 4-(1H,3H-Benzo[de]isochinolin-2-yl)-butylamin.

Bei der Reinigung wird zuerst an Kieselgel mit $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (90/10) chromatographiert, anschließend aus 10 ml Essigsäureethylester kristallisiert: Farblose Kristalle vom Schmp. 118 - 120°C in einer Ausbeute von 0,37 g (9%).

$\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}$ (371,5)

IR-Spektrum (KBr): $\nu(\text{NH})$ 3260 cm^{-1}
 $\nu(\text{C=O})$ 1650, 1550 cm^{-1}
 $\nu(\text{C=C})$ 1615 cm^{-1}

^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3): 1.50 - 2.10 (4H, m, C-CH₂-CH₂-C)
2.55 - 2.90 (2H, m, N-CH₂)
3.25 - 3.55 (2H, m, CONHCH₂)
4.00 (4H, s, ArCH₂)
5.60 (1H, d, CH=CHCO, J=15.6 Hz)
7.00 - 7.90 (10H, m, Ar, Py, NH,
CH=CHCO)
8.30 - 8.45 (1H, m, Py)
8.45 - 8.65 (1H, m, Py)

Beispiel 8

N-[6-(10,11-Dihydro-dibenzo[b,f]azepin-5-yl-carbonylamino)-hexyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid (Substanz 295)

Herstellung analog zu Beispiel 1.

Ansatzgröße: 2,2 g (14,8 mmol) 3-(3-Pyridyl)-acrylsäure, 2,5 g (19,7 mmol) Oxalylchlorid, 4,5 g (44,5 mmol) TEA und 5,0 g (13,4 mmol) 6-(10,11-Dihydro-dibenzo[b,f]azepin-5-yl-carbonylamino)-hexylamin Hydrochlorid.

Bei der Reinigung wird zuerst an Kieselgel mit $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (95/5 bis 93/7) chromatographiert, anschließend aus 15 ml Acetonitril kristallisiert: Farblose Kristalle vom Schmp. 97 - 99°C in einer Ausbeute von 1,35 g (21%).

$\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2$ (468,6)

IR-Spektrum (KBr): $\nu(\text{NH})$ 3280 cm^{-1}
 $\nu(\text{C=O})$ 1670, 1540 cm^{-1}
 $\nu(\text{C=C})$ 1620 cm^{-1}

^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3): 1.10 - 1.75 (8H, m, $\text{C}-(\text{CH}_2)_4-\text{C}$)
2.80 - 3.55 (8H, m, CONHCH_2 , ArCH_2)
4.50 - 4.70 (1H, m, NH)
6.31 (1H, d, $\text{CH}=\text{CHCO}$, $J=15.7$ Hz)
6.65 - 6.85 (1H, m, NH)
7.00 - 7.40 (9H, m, Ar, Py)
7.50 (1H, d, $\text{CH}=\text{CHCO}$, $J=15.7$ Hz)
7.55 - 7.75 (1H, m, Py)
8.45 - 8.70 (2H, m, Py)

Beispiel 9

3-Pyridin-3-yl-N-[6-(tosylamino)-hexyl]-acrylamid (Substanz 310)

Herstellung analog zu Beispiel 1.

Ansatzgröße: 4,1 g (27,5 mmol) 3-(3-Pyridyl)-acrylsäure, 4,7 g (37,0 mmol) Oxalylchlorid, 5,0 g (49,4 mmol) TEA und 8,6 g (25,0 mmol) 6-(Tosylamino)-hexylamin•Dihydrochlorid.

Bei der Reinigung wird zuerst an Kieselgel mit $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (95/5) chromatographiert und anschließend aus 60 ml Acetonitril kristallisiert: Farblose Kristalle vom Schmp. 91 - 93°C in einer Ausbeute von 4,0 g (40%).

$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ (401,5)

IR-Spektrum (KBr):
 $\nu(\text{NH})$ 3320, 3280 cm^{-1}
 $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1650, 1530 cm^{-1}
 $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1620 cm^{-1}

^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3): 1.15 - 1.70 (8H, m, $\text{C}-(\text{CH}_2)_4-\text{C}$)
 2.40 (3H, s, CH_3)
 2.75 - 3.05 (2H, m, SO_2NHCH_2)
 3.15 - 3.50 (2H, m, CONHCH_2)
 5.55 - 5.80 (1H, m, NH)
 6.62 (1H, d, $\text{CH}=\text{CHCO}$, $J=15.9$ Hz)
 6.60 - 6.85 (1H, m, NH)
 7.15 - 7.95 (7H, m, Ar, Py,
 $\text{CH}=\text{CHCO}$)
 8.45 - 8.60 (1H, m, Py)
 8.60 - 8.80 (1H, m, Py)

Beispiel 10

N-[4-(1,1-Dioxo-1-thia-2-aza-acenaphthylen-2-yl)-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid (Substanz 214)

8,0 g (36,3 mmol) N-(4-Hydroxy-butyl)-3-pyridin-3-yl-acrylamid, 9,5 g (36,3 mmol) Triphenylphosphin und 7,6 g (36,3 mmol) 1,8-Naphthalinsultam werden in 100 ml THF suspendiert und unter Schutzgasatmosphäre und leichter Kühlung (auf ca. 15°C) werden 6,3 g (36,3 mmol) Azodicarbonsäurediethylester gelöst in 50 ml THF innerhalb von drei Stunden zugetropft. Die Mischung wird ohne weitere Kühlung bei RT über Nacht stehen gelassen. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand wird zweimal über Kieselgel mit $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (90/10) und $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (99/1 bis 95/5) chromatographisch gereinigt und nach Abziehen des Lösungsmittels aus 30 ml Essigsäureethylester kristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. $122 - 124^\circ\text{C}$. Ausbeute 1,0 g (6%).

$\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ (407,5)

IR-Spektrum (KBr): $\nu(\text{NH})$ 3280 cm^{-1}
 $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1640, 1580 cm^{-1}
 $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1610 cm^{-1}

^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3): 1.60 - 2.35 (4H, m, $\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}$)
3.47 (2H, dt, CONHCH_2 , $J=6.2$ Hz,
 $J=12.2$ Hz)
3.87 (2H, t, SO_2NCH_2 , $J=6.5$ Hz)
6.25 - 6.60 (1H, m, NH)
6.49 (1H, d, $\text{CH}=\text{CHCO}$, $J=15.7$ Hz)
6.60 - 6.90 (1H, m, Ar)
7.10 - 8.20 (8H, m, Ar, Py)
 $\text{CH}=\text{CHCO}$
8.40 - 8.85 (2H, m, Py)

Beispiel 11

N-(6-Hydroxy-6,6-diphenyl-hexyl)-3-pyridin-3-yl-acrylamid
(Substanz 31)

Herstellung analog zu Beispiel 5.

Ansatzgröße: 3,2 g (21,6 mmol) 3-(3-Pyridyl)-acrylsäure, 3,85 g (23,8 mmol) CDI und 4,2 g (25,9 mmol) 6-Hydroxy-6,6-diphenyl-hexylamin in 60 ml abs. THF.

Bei der Durchführung der Reaktion wird das Amin bei 0°C zuge-
tropft. Bei der Aufarbeitung wird Chloroform zum Extrahieren
benutzt. Die Reinigung erfolgt über eine Chromatographie an
Kieselgel mit $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (92/8). Anschließend wird zweimal aus
25 ml Essigsäureethylester und 45 ml Acetonitril kristalli-
siert. Farblose Kristalle vom Schmp. $145 - 147^\circ\text{C}$. Ausbeute 2,5
g (29%).

$\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$ (400,5)

IR-Spektrum (KBr): $\nu(\text{NH})$ 3240 cm^{-1}
 $\nu(\text{C}=\text{O})$ $1650, 1560\text{ cm}^{-1}$
 $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1610 cm^{-1}

^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3):

- 1.15 - 1.80 (6H, m, $\text{C}-(\text{CH}_2)_3-\text{C}$)
- 2.15 - 2.65 (3H, m, $\text{C}(\text{OH})\text{CH}_2$)
- 3.20 - 3.50 (2H, m, CONHCH_2)
- 5.65 - 6.00 (1H, m, NH)
- 6.42 (1H, d, $\text{CH}=\text{CHCO}$, $J=15.7$ Hz)
- 7.05 - 7.55 (11H, m, Ar, Py)
- 7.58 (1H, d, $\text{CH}=\text{CHCO}$, $J=15.7$ Hz)
- 7.60 - 7.85 (1H, m, Py)
- 8.40 - 8.60 (1H, m, Py)
- 8.60 - 8.80 (1H, m, Py)

Beispiel 12

N-(6,6-Diphenyl-hex-5-enyl)-3-pyridin-3-yl-acrylamid (Substanz 120)

Herstellung analog zu Beispiel 1.

Ansatzgröße: 2,6 g (17,4 mmol) 3-(3-Pyridyl)-acrylsäure, 6,0 g (47,3 mmol) Oxalylchlorid und 4,0 g (15,9 mmol) 6,6-Diphenyl-hex-5-enylamin.

Bei der Reinigung wird zuerst mit $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (90/10) chromatographiert und anschließend zweimal aus Essigsäureethylester kristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 120 - 121°C. Ausbeute 2,2 g (36%).

$\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$ (382,5)

IR-Spektrum (KBr):

- $\nu(\text{NH})$ 3250 cm^{-1}
- $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1650, 1560 cm^{-1}
- $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1610 cm^{-1}

^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3):

- 1.30 - 1.85 (4H, m, $\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}$)
- 1.95 - 2.40 (2H, m, $=\text{CH}-\text{CH}_2$)
- 3.20 - 3.60 (2H, m, CONHCH_2)
- 5.70 - 5.90 (1H, m, NH)

| | |
|-----------------------------|--|
| ¹ H-NMR-Spektrum | 6.06 (1H, t, =CH-CH ₂ , J=7.3 Hz) |
| (Fortsetzung) | 6.43 (1H, d, CH=CHCO, J=15.6 Hz) |
| | 7.00 - 7.60 (11H, m, Ar, Py) |
| | 7.61 (1H, d, CH=CHCO, J=15.6 Hz) |
| | 7.65 - 7.95 (1H, m, Py) |
| | 8.50 - 8.65 (1H, m, Py) |
| | 8.65 - 8.90 (1H, m, Py) |

Beispiel 13

N-[4-(4,5-Diphenyl-imidazol-1-yl)-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid (Substanz 63)

Herstellung analog zu Beispiel 1.

Ansatzgröße: 2,5 g (17,0 mmol) 3-(3-Pyridyl)-acrylsäure, 5,9 g (46,3 mmol) Oxalylchlorid und 4,5 g (15,4 mmol) 4-(4,5-Diphenyl-imidazol-1-yl)-butylamin.

Bei der Reinigung wird zuerst an Kieselgel mit CHCl₃/CH₃OH/NH₄OH (85/15/2) chromatographisch vorgereinigt und anschließend wird eine Flash-Chromatographie mit CHCl₃/CH₃OH (95/5) durchgeführt. Daran schließt sich eine Kristallisation aus Acetonitril an. Farblose Kristalle vom Schmp. 183°C. Ausbeute 4,6 g (70%).

C₂₇H₂₆N₄O (422,5)

| | |
|--------------------|------------------------------------|
| IR-Spektrum (KBr): | v(NH) 3230 cm ⁻¹ |
| | v(C=O) 1665, 1550 cm ⁻¹ |
| | v(C=C) 1625 cm ⁻¹ |

| | |
|---|--|
| ¹ H-NMR-Spektrum (CDCl ₃): | 1.25 - 1.90 (4H, m, C-CH ₂ -CH ₂ -C) |
| | 3.10 - 3.45 (2H, m, CONHCH ₂) |
| | 3.70 - 4.00 (2H, m, Imidazol-CH ₂) |
| | 6.49 (1H, d, CH=CHCO, J=15.7 Hz) |
| | 7.05 - 7.80 (15H, m, Ar, Py, NH, CH=CHCO, Imidazol) |
| | 8.45 - 8.60 (1H, m, Py) |
| | 8.60 - 8.75 (1H, m, Py) |

Beispiel 14

N-[4-(trans-2-Phenyl-cyclopropyl-carbonylamino)-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid (Substanz 250)

2,4 g (16,1 mmol) 3-(3-Pyridyl)-acrylsäure und 5,3 ml (38,0 mmol) TEA werden in 80 ml abs. Dichlormethan suspendiert und unter Feuchtigkeitsausschluß auf ca. 0°C abgekühlt. 2,9 g (18,9 mmol) 88%iges HOBT und 3,6 g (18,8 mmol) EDC werden zugegeben und die Mischung 30 min unter Eiskühlung gerührt. 5,3 g (17,0 mmol) 4-(trans-2-Phenyl-cyclopropyl-carbonylamino)-butylamin werden in 30 ml abs. Dichlormethan gelöst und unter Eiskühlung zugetropft. Die Mischung wird ohne weitere Kühlung über Nacht bei RT gerührt. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert und aus 120 ml Isopropanol kristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 194-196°C. Ausbeute 4,2 g (71%).

C₂₂H₂₅N₃O₂ (363,5)

IR-Spektrum (KBr): $\nu(\text{NH})$ 3280 cm⁻¹
 $\nu(\text{C=O})$ 1650, 1545 cm⁻¹
 $\nu(\text{C=C})$ 1620 cm⁻¹

¹H-NMR-Spektrum ((CD₃)₂SO): 1.05 - 1.60 (6H, m, C-CH₂-CH₂-C, Cyclopropan)
 1.70 - 1.95 (1H, m, Cyclopropan)
 2.10 - 2.35 (1H, m, Cyclopropan)
 2.90 - 3.35 (4H, m, CONHCH₂)
 6.52 (1H, d, CH=CHCO, J=15.9 Hz)
 7.00 - 7.55 (7H, m, Ar, Py, CH=CHCO)
 7.85 - 8.30 (3H, m, NH, Py)
 8.45 - 8.60 (1H, m, Py)
 8.70 - 8.80 (1H, m, Py)

Beispiel 15

N-(5-Hydroxy-5,5-diphenyl-pentyl)-3-pyridin-3-yl-acrylamid (Substanz 27)

Herstellung analog zu Beispiel 5.

Ansatzgröße: 1,7 g (11,3 mmol) 3-(3-Pyridyl)-acrylsäure, 1,7 g (10,3 mmol) CDI und 2,4 g (9,4 mmol) 5-Hydroxy-5,5-diphenyl-pentylamin in 40 ml abs. THF.

Bei der Durchführung der Reaktion wird das Amin bei 0°C zuge-
tropft. Bei der Aufarbeitung wird Chloroform zum Extrahieren
benutzt. Die Reinigung erfolgt über eine Chromatographie an
Kieselgel mit CHCl₃/CH₃OH (90/10). Anschließend wird dreimal
aus Essigsäureethylester kristallisiert. Farblose Kristalle vom
Schmp. 157 - 159°C. Ausbeute 1,1 g (30%).

C₂₅H₂₆N₂O₂ (386,5)

IR-Spektrum (KBr): v(NH) 3250 cm⁻¹
 v(C=O) 1650, 1540 cm⁻¹
 v(C=C) 1610 cm⁻¹

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃): 1.20 - 1.85 (4H, m, C-CH₂-CH₂-C)
 2.15 - 2.50 (2H, m, C(OH)CH₂)
 2.50 - 3.10 (1H, m, OH)
 3.20 - 3.50 (2H, m, CONHCH₂)
 5.80 - 6.10 (1H, m, NH)
 6.40 (1H, d, CH=CHCO, J=15.7 Hz)
 7.00 - 7.90 (13H, m, Ar, Py,
 CH=CHCO)
 8.45 - 8.60 (1H, m, Py)
 8.60 - 8.80 (1H, m, Py)

Beispiel 16

N-(7-Phenyl-heptyl)-3-pyridin-3-yl-acrylamid (Substanz 3)

Herstellung analog zu Beispiel 1.

Ansatzgröße: 5,1 g (33,9 mmol) 3-(3-Pyridyl)-acrylsäure, 6,6 ml (76,4 mmol) Oxalylchlorid und 5,9 g (30,8 mmol) 7-Phenyl-heptylamin.

Bei der Reinigung wird zuerst an Kieselgel mit $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (95/5) chromatographisch vorgereinigt und anschließend eine Flash-Chromatographie mit $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (95/5) durchgeführt.

Amorpher Feststoff vom Schmp. 61 - 63°C. Ausbeute 2,3 g (23%).

$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$ (322,5)

IR-Spektrum (KBr):

| | |
|-------------------|-----------------------------|
| $\nu(\text{NH})$ | 3280 cm^{-1} |
| $\nu(\text{C=O})$ | 1650, 1530 cm^{-1} |
| $\nu(\text{C=C})$ | 1610 cm^{-1} |

^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3):

| | |
|-------------|---|
| 1.10 - 1.80 | (10H, m, C-(CH ₂) ₅ -C) |
| 2.60 | (2H, t, Ar-CH ₂ , J=7.4 Hz) |
| 3.38 | (2H, dt, CONHCH ₂ , J=6.5 Hz, J=12.6 Hz) |
| 5.80 - 6.10 | (1H, m, NH) |
| 6.47 | (1H, d, CH=CHCO, J=15.6 Hz) |
| 7.05 - 7.40 | (6H, m, Ar, Py) |
| 7.61 | (1H, d, CH=CHCO, J=15.6 Hz) |
| 7.65 - 7.85 | (1H, m, Py) |
| 8.50 - 8.60 | (1H, m, Py) |
| 8.65 - 8.80 | (1H, m, Py) |

Beispiel 17

N-(4-Diphenylacetylamino-butyl)-3-pyridin-3-yl-acrylamid (Substanz 247)

Herstellung analog zu Beispiel 14.

Ansatzgröße: 2,0 g (13,4 mmol) 3-(3-Pyridyl)-acrylsäure, 3,0 g (29,6 mmol) TEA, 2,4 g (15,6 mmol) 88%iges HOBT, 3,0 g (15,6 mmol) EDC und 4,0 g (13,4 mmol) 4-Diphenylacetylamino-butylamin Hydrochlorid.

Bei der Reinigung wird der gebildete Niederschlag abfiltriert, über Kieselgel mit $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (95/5) chromatographisch gereinigt und anschließend aus 70 ml Isopropanol kristallisiert. Die gebildeten Kristalle werden nochmals über Kieselgel mit $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (95/5) chromatographisch gereinigt. Amorpher Feststoff vom Schmp. 171 - 172°C. Ausbeute 2,85 g (51%).

$\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$ (413,5)

IR-Spektrum (KBr):
 $\nu(\text{NH})$ 3280 cm^{-1}
 $\nu(\text{C=O})$ 1660, 1640, 1545 cm^{-1}
 $\nu(\text{C=C})$ 1600 cm^{-1}

^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3): 1.40 - 1.70 (4H, m, C-CH₂-CH₂-C)
3.20 - 3.50 (4H, m, CONHCH₂)
4.94 (1H, s, Ar₂CH)
6.00 - 6.20 (1H, m, NH)
6.49 (1H, d, CH=CHCO, J=15.7 Hz)
6.60 - 6.80 (1H, m, NH)
7.05 - 7.50 (11H, m, Ar, Py)
7.58 (1H, d, CH=CHCO, J=15.7 Hz)
7.60 - 7.80 (1H, m, Py)
8.50 - 8.60 (1H, m, Py)
8.60 - 8.75 (1H, m, Py)

Beispiel 18

N-[4-(Benzhydryl-amino)-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid (Substanz 187)

Herstellung analog zu Beispiel 5.

Ansatzgröße: 1,9 g (12,6 mmol) 3-(3-Pyridyl)-acrylsäure, 2,5 g (15,1 mmol) CDI und 3,7 g (14,5 mmol) 4-(Benzhydryl-amino)-butylamin in 60 ml abs. THF.

Bei der Durchführung der Reaktion wird das Amin bei -15°C zuge-
tropft und die Reaktionsmischung drei Stunden bei dieser Tempe-
ratur gerührt. Bei der Aufarbeitung wird Chloroform zum Extra-
hieren benutzt. Die Reinigung erfolgt über eine Chromatographie
an Kieselgel mit $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (95/5). Anschließend wird dreimal
aus 20 ml und 13 ml 1-Chlorbutan und 10 ml Acetonitril kristal-
lisiert. Beigefarbene Kristalle vom Schmp. $101 - 102^{\circ}\text{C}$. Ausbeu-
te 1,0 g (20%).

$\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}$ (385,5)

IR-Spektrum (KBr):
 $\nu(\text{NH})$ 3260 cm^{-1}
 $\nu(\text{C}=\text{O})$ $1660, 1560\text{ cm}^{-1}$
 $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1630 cm^{-1}

^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3):
1.45 - 1.90 (4H, m, C-CH₂-CH₂-C)
2.50 - 2.80 (2H, m, NCH₂)
3.25 - 3.55 (2H, m, CONHCH₂)
4.81 (1H, s, Ar₂CH)
6.32 (1H, d, CH=CHCO, J=15.7 Hz)
6.30 - 6.55 (1H, m, NH)
7.10 - 7.80 (14H, m, Ar, Py, NH,
CH=CHCO)
8.45 - 8.75 (2H, m, Py)

Beispiel 19

N-(4-{[2-(Benzhydryl-methyl-amino)-ethyl]-methyl-amino}-butyl)-3-pyridin-3-yl-acrylamid (Substanz 193)

Herstellung analog zu Beispiel 1.

Ansatzgröße: 5,5 g (36,8 mmol) 3-(3-Pyridyl)-acrylsäure, 12,7 g (100,0 mmol) Oxalylchlorid und 10,9 g (33,5 mmol) 4-{[2-(Benzhydryl-methyl-amino)-ethyl]-methyl-amino}-butylamin.

Bei der Reinigung wird zuerst mit $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (97/3 bis 90/10) chromatographiert und anschließend wird der ölige Rückstand mit Diisopropylether angerieben bis Kristalle entstehen. Farblose Kristalle vom Schmp. 89 - 91°C. Ausbeute 3,0 g (19%).

$\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}$ (456,6)

IR-Spektrum (KBr):
 $\nu(\text{NH})$ 3300 cm^{-1}
 $\nu(\text{C=O})$ 1670, 1650, 1530 cm^{-1}
 $\nu(\text{C=C})$ 1620 cm^{-1}

^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3): 1.40 - 1.75 (4H, m, C-CH₂-CH₂-C)
2.21 (6H, s, CH₃)
2.25 - 2.75 (6H, m, NCH₂)
3.20 - 3.55 (2H, m, CONHCH₂)
4.39 (1H, s, Ar₂CH)
6.43 (1H, d, CH=CHCO, J=15.7 Hz)
7.00 - 7.55 (12H, m, Ar, Py, NH)
7.60 (1H, d, CH=CHCO, J=15.7 Hz)
7.65 - 7.85 (1H, m, Py)
8.50 - 8.60 (1H, m, Py)
8.65 - 8.80 (1H, m, Py)

Herstellung der Ausgangssubstanzen

Beispiel i)

8,8-Bis-(4-fluorphenyl)-octylamin

a) 8-Hydroxy-8,8-bis-(4-fluor-phenyl)-octylbromid:

7,65 g (313,8 mmol) Magnesiumspäne werden unter Schutzgasatmosphäre vorgelegt und 55,1 g (314,8 mmol) 4-Bromfluorbenzol gelöst in 250 ml abs. THF werden so zugetropft, daß die Reaktionsmischung leicht siedet. Nach erfolgter Zugabe wird noch 30 Minuten rückflußerhitzt und danach wird die Suspension abgekühlt. Unter Kühlung mit einem Eisbad wird eine Lösung von 25,0 g (105,4 mmol) 8-Bromoctansäuremethylester in 100 ml abs. THF zugetropft. Anschließend wird die Mischung noch 30 Minuten rückflußerhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktion mit NH_4Cl -Lösung versetzt und mit Diisopropylether ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Petrolether/Essigsäureethylester (20/1 bis 10/1) chromatographisch gereinigt: Ausbeute 36,4 g (87%).

b) 8,8-Bis-(4-fluorphenyl)-oct-7-enylbromid:

31,9 g (80 mmol) 8-Hydroxy-8,8-bis-(4-fluorphenyl)-octylbromid gelöst in Toluol werden mit 0,3 g Toluolsulfonsäure versetzt und die Mischung wird anschließend eine Stunde mit Wasserabscheider rückflußerhitzt. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand über Kieselgel mit Petrolether/Essigsäureethylester (90/1) chromatographisch gereinigt: Ausbeute 28,6 g (94%).

c) 8,8-Bis-(4-fluorphenyl)-octylbromid:

9,7 g (25,5 mmol) 8,8-Bis-(4-fluorphenyl)-oct-7-enylbromid werden in 350 ml Ethanol gelöst und mit 0,5 g Palladium (5%) auf Aktivkohle versetzt. Die Mischung wird unter Wasserstoffatmosphäre bis zum Verbrauch der theoretischen Menge aufzunehmenden Wasserstoffs (ca. eine Stunde) gerührt. Anschließend wird vom Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Petrolether/Essigsäureethylester (80/1 bis 40/1)) chromatographisch gereinigt: Ausbeute 8,6 g (89%).

d) 2-[8,8-Bis-(4-fluor-phenyl)-octyl]-isoindol-1,3-dion:

9,0 g (23,6 mmol) 8,8-Bis-(4-fluorphenyl)-octylbromid und 4,7 g (25,0 mmol) Phthalimid Kaliumsalz werden in 80 ml DMF zwei Stunden bei 70°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Mischung eingeeengt und mit Essigsäureethylester und NaCl-Lösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Petrolether/Essigsäureethylester (60/1 bis 30/1) chromatographisch gereinigt: Ausbeute 8,1 g (77%).

e) 8,8-Bis-(4-fluor-phenyl)-octylamin:

8,1 g (18,1 mmol) 2-[8,8-Bis-(4-fluorphenyl)-octyl]-isoindol-1,3-dion und 1,8 ml (37,0 mmol) Hydrazin Hydrat werden in 50 ml Ethanol zwei Stunden rückflußerhitzt. Die abgekühlte Lösung wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand durch eine Chromatographie an Kieselgel mit $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{TEA}$ (98/2/2) gereinigt: Ausbeute 2,4 g (42%).

Beispiel ii)

6-(3,3-Diphenyl-ureido)-hexylamin

8,0 g (69,0 mmol) Hexamethyldiamin werden in 20 ml Dichlormethan gelöst und unter Kühlung werden 10,0 g (42,3 mmol) N,N-Diphenylcarbaminsäurechlorid gelöst in 20 ml Dichlormethan zugegeben. Die Mischung wird 12 Stunden bei RT gerührt und anschließend wird 2M NaOH-Lösung zugegeben. Die organische Phase wird mit 30 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{TEA}$ (95/5/0 bis 95/5/1) chromatographisch gereinigt: Ausbeute 5,7 g (43%).

Beispiel iii)

4-(1-Phenyl-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-butylamin

a) 2-[4-(1-Phenyl-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-butyl]-isoindol-1,3-dion:

20,0 g (89,5 mmol) 1-Phenyl-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin, 25,2 g (89,5 mmol) N-(4-Brombutyl)-phthalimid und 18,5 g (134,3 mmol) Kaliumcarbonat werden in 200 ml DMF 6 Stunden bei 60°C gerührt. Die Mischung wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand wird zwischen 300 ml Essigsäureethylester und 100 ml Wasser verteilt. Die wäßrige Phase wird mit 50 ml Essigsäureethylester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft: Ausbeute 39,5 g.

b) 4-(1-Phenyl-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-butylamin:

Die Umsetzung des Phthalimids zum Amin erfolgt analog zu Beispiel i)e).

Ansatzgröße: 38,0 g (< 89,5 mmol) 2-[4-(1-Phenyl-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-butyl]-isoindol-1,3-dion und 8,7 ml (179 mmol) Hydrazin Hydrat in 200 ml Ethanol. Die Reaktionsmischung wird filtriert und das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in 400 ml Dichlormethan aufgenommen und zweimal mit je 50 ml 10%ige NaOH-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung erfolgt durch eine Chromatographie an Kieselgel mit $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{TEA}$ (95/5/0 bis 90/9/1): Ausbeute 15,6 g (59%).

Beispiel iv)

8,8-Diphenyloctylamin

a) 8-Hydroxy-8,8-diphenyloctylbromid:

Die Grignard Reaktion erfolgt analog zu Beispiel i)a).

Ansatzgröße: 16 g (658 mmol) Magnesiumspäne, 103 g (656 mmol) Brombenzol und 52 g (219 mmol) 8-Bromoctansäureester: Ausbeute 66,5 g (84%).

b) 2-(8-Hydroxy-8,8-diphenyl-octyl)-isoindol-1,3-dion:

Die Herstellung des Phthalimids erfolgt analog zu Beispiel i)d).

Ansatzgröße: 66,0 g (183 mmol) 8-Hydroxy-8,8-diphenyloctylbromid und 33,3 g (180 mmol) Phthalimid Kaliumsalz. Die Reaktionszeit wird auf fünf Stunden erhöht.

Die Reinigung erfolgt durch eine Kristallisation aus 1-Chlorbutan: Ausbeute 60,6 g (79%).

c) 2-(8,8-Diphenyl-oct-7-enyl)-isoindol-1,3-dion:

Die Herstellung der Doppelbindung erfolgt analog zu Beispiel i)b).

Ansatzgröße: 39,6 g (92,7 mmol) 2-(8-Hydroxy-8,8-diphenyl-octyl)-isoindol-1,3-dion und 0,3 g Toluolsulfonsäure. Das anfallende Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet: Ausbeute 37,9 g (100%).

d) 2-(8,8-Diphenyl-octyl)-isoindol-1,3-dion:

Die Hydrierung der Doppelbindung erfolgt analog zu Beispiel i)c).

Ansatzgröße: 20,0 g (48,9 mmol) 2-(8,8-Diphenyl-oct-7-enyl)-isoindol-1,3-dion und 0,7 g Palladium (5%) auf Aktivkohle in Ethanol/Essigsäureethylester (1/1).

Das anfallende Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet: Ausbeute 18,9 g (94%).

e) 8,8-Diphenyl-octylamin:

Die Umsetzung des Phthalimids zum Amin erfolgt analog zu Beispiel i)e).

Ansatzgröße: 18,5 g (45,0 mmol) 2-(8,8-Diphenyl-octyl)-isoindol-1,3-dion und 8,0 ml (160 mmol) Hydrazin•Hydrat in Ethanol.

Die Reaktionsmischung wird im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in 400 ml Chloroform aufgenommen und zweimal mit je 50 ml

... .. Die wässrige Phase wird über

Natriumsulfat getrocknet und anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das anfallende Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet: Ausbeute 12,6 g (100%).

Beispiel v)

8-Hydroxy-8,8-diphenyl-octylamin

Die Umsetzung des Phthalimids zum Amin erfolgt analog zu Beispiel i)e).

Ansatzgröße: 10,0 g (23,4 mmol) 2-(8-Hydroxy-8,8-diphenyl-octyl)-isoindol-1,3-dion und 2,5 ml (51,4 mmol) Hydrazin•Hydrat in Ethanol.

Die Reaktionsmischung wird im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in Chloroform aufgenommen und zweimal mit je 50 ml 10%iger NaOH-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das anfallende Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet: Ausbeute 6,7 g (97%).

Beispiel vi)

4-(3,3-Diphenyl-ureido)-butylamin

Die Umsetzung des Diamins erfolgt analog zu Beispiel 21.

Ansatzgröße: 10,5 g (45,3 mmol) N,N-Diphenylcarbaminsäurechlorid und 12,0 g (136,3 mmol) 1,4-Diaminobutan in Dichlormethan.

Die Reinigung erfolgt durch eine Chromatographie an Kieselgel mit $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ (95/5/0 bis 95/5/1): Ausbeute 9,0 g (70%).

Beispiel vii)

4-(1H,3H-Benzo[de]isochinolin-2-yl)-butylamin

a) 4-(1,3-Dioxo-1H,3H-benzo[de]isochinolin-2-yl)-butylamin:

20 g (100,9 mmol) Naphthalsäureanhydrid und 9,9 g (111,0 mmol) 1,4-Diaminobutan werden in 250 ml Toluol 6 Stunden bei 80°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung im Vakuum eingeeengt, mit 200 ml Wasser aufgenommen und dreimal mit je 300 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit 150 ml Essigsäureethylester aufgenommen und vom unlöslichen Anteil abfiltriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das anfallende Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet: Ausbeute 13,0 g (48%).

b) 4-(1H,3H-Benzo[de]isochinolin-2-yl)-butylamin:

5,0 g (18,6 mmol) 4-(1,3-Dioxo-1H,3H-benzo[de]isochinolin-2-yl)-butylamin werden in 200 ml THF gelöst und unter Eiskühlung werden portionsweise 6,1 g (160,7 mmol) LiAlH₄ zugegeben. Die Suspension wird 24 Stunden bei RT und 8 Stunden unter Rückfluß gerührt. Nach dem Abkühlen wird vorsichtig Ethanol zugetropft bis kein Schäumen mehr auftritt. Die Mischung wird filtriert und das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird zwischen Chloroform und Wasser verteilt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und nach dem Abziehen des Lösungsmittels über Kieselgel mit CHCl₃/CH₃OH/NH₄OH (90/10/0,5 bis 90/10/1) chromatographisch gereinigt: Ausbeute 2,2 g (49%).

Ansatzgröße 6,7 g (35,1 mmol) Toluol-4-sulfonylchlorid, 7,5 g (35,0 mmol) N-(tert-Butoxycarbonyl)-1,6-diaminohexan und 3,6 g (35,6 mmol) TEA in 60 ml Dichlormethan.

Das anfallende Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet: Ausbeute 13,5 g.

b) 6-(Tosyl-amino)-hexylamin•Dihydrochlorid:

Die Freisetzung des Amins erfolgt analog zu Beispiel viii)b).

Ansatzgröße: 13,0 g (< 35 mmol) N-[6-(Tosyl-amino)-hexyl]-carbamidsäure-tert-butylester und 7,7 ml (93 mmol) konz. Salzsäure in 100 ml Ethanol.

Die Reaktionsmischung wird drei Stunden rückflußerhitzt. Das anfallende Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet: Ausbeute 9,8 g (80%).

Beispiel x)

N-(4-Hydroxybutyl)-3-pyridin-3-yl-acrylamid

a) 3-(Pyridin-3-yl)-acrylsäure-(N-hydroxysuccinimidester):

38,5 g (335 mmol) N-Hydroxysuccinimid und 76,0 g (369 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid werden in 700 ml Dioxan gelöst und 50,0 g (335 mmol) 3-(3-Pyridyl)-acrylsäure werden zugegeben. Die Suspension wird 20 Stunden bei RT gerührt. Die Mischung wird filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird zweimal aus je 400 ml Isopropanol kristallisiert: Ausbeute 36,2 g (44%).

b) N-(4-Hydroxybutyl)-3-pyridin-3-yl-acrylamid:

19 g (77,1 mmol) 3-(Pyridin-3-yl)-acrylsäure-(N-hydroxysuccinimidester) werden in 200 ml THF gelöst und 6,9 g (77,1 mmol) 4-Amino-1-butanol werden zugegeben. Die Mischung wird drei Tage bei RT gerührt. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand über Kieselgel mit $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (90/10) chromatographisch gereinigt: Ausbeute 10,7 g (63%).

Beispiel xi)

6-Hydroxy-6,6-diphenyl-hexylamin

a) 6-Hydroxy-6,6-diphenyl-hexylbromid:

Die Grignard Reaktion erfolgt analog zu Beispiel i)a).

Ansatzgröße: 6,6 g (272,7 mmol) Magnesiumspäne, 42,8 g (272,7 mmol) Brombenzol und 19 g (90,9 mmol) 6-Bromhexansäuremethylester in 360 ml THF.

Bei der Aufarbeitung wurde Dichlormethan zum Extrahieren verwendet. Die Reinigung erfolgt durch eine Chromatographie an Kieselgel mit Dichlormethan: Ausbeute 23,8 g (78%).

b) 2-(6-Hydroxy-6,6-diphenyl-hexyl)-isoindol-1,3-dion:

Die Herstellung des Phthalimids erfolgt analog zu Beispiel i)d).

Ansatzgröße: 23,8 g (71,4 mmol) 6-Hydroxy-6,6-diphenylhexylbromid und 13,2 g (71,4 mmol) Phthalimid•Kaliumsalz in 150 ml DMF.

Die Reaktionszeit wird auf 6 Stunden bei 70°C erhöht. Beim Aufarbeiten wird zwischen Chloroform und Wasser verteilt. Die Reinigung erfolgt durch eine Chromatographie an Kieselgel mit $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (99/1): Ausbeute 20,2 g (70%).

c) 6-Hydroxy-6,6-diphenyl-hexylamin:

Die Umsetzung des Phthalimids zum Amin erfolgt analog zu Beispiel i)e).

Ansatzgröße: 8,0 g (20,0 mmol) 2-(6-Hydroxy-6,6-diphenyl-hexyl)-isoindol-1,3-dion und 2,0 g (40,0 mmol) Hydrazin Hydrat in 80 ml Ethanol.

Die Reaktionsmischung wird filtriert und das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in 180 ml Dichlormethan aufgenommen und zweimal mit je 20 ml 10%iger NaOH-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das anfallende Rohprodukt wird aus 12 ml Essigsäureethylester kristallisiert: Ausbeute 4,4 g (81%).

Beispiel xii)

6,6-Diphenyl-hex-5-enylamin

a) 2-(6,6-Diphenyl-hex-5-enyl)-isoindol-1,3-dion:

Die Herstellung der Doppelbindung erfolgt analog zu Beispiel i)b).

Ansatzgröße: 11,6 g (29,0 mmol) 2-(6-Hydroxy-6,6-diphenyl-hexyl)-isoindol-1,3-dion und 0,3 g p-Toluolsulfonsäure in 25 ml Toluol.

Das anfallende Rohprodukt wird aus 23 ml Essigsäureethylester kristallisiert: Ausbeute 8,0 g (72%).

b) 6,6-Diphenyl-hex-5-enylamin:

Die Umsetzung des Phthalimids zum Amin erfolgt analog zu Beispiel i)e).

Ansatzgröße: 7,8 g (20,4 mmol) 2-(6,6-Diphenyl-hex-5-enyl)-isoindol-1,3-dion und 2,0 g (40,0 mmol) Hydrazin•Hydrat in 80 ml Ethanol.

Die Reaktionsmischung wird filtriert und das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in 120 ml Essigsäureethylester aufgenommen und zweimal mit je 10 ml 10%iger NaOH-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das anfallende Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet: Ausbeute 4,0 g (78%).

Beispiel xiii)

4-(4,5-Diphenylimidazol-1-yl)-butylamin

a) 2-[4-(4,5-Diphenylimidazol-1-yl)-butyl]-isoindol-1,3-dion:

1,7 g (70,8 mmol) Natriumhydrid werden in 130 ml DMF vorgelegt und unter Kühlung werden 12,0 g (54,5 mmol) 4,5-Diphenylimidazol zugegeben. Die Suspension wird vier Stunden bei RT gerührt und anschließend werden unter Kühlung 15,4 g (54,5 mmol) N-(4-Brombutyl)-phthalimid in DMF gelöst zugetropft. Nach erfolgter Zugabe wird die Reaktionsmischung 12 Stunden bei RT gerührt, 18 ml Methanol werden vorsichtig zugetropft und die Suspension wird filtriert. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand zwischen 500 ml Chloroform und 170 ml Wasser ver-

teilt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird durch eine Chromatographie an Kieselgel mit $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (95/5) gereinigt und anschließend aus Methanol kristallisiert: Ausbeute 16,5 g (72%).

b) 4-(4,5-Diphenyl-imidazol-1-yl)-butylamin:

Die Umsetzung des Phthalimids zum Amin erfolgt analog zu Beispiel i)e).

Ansatzgröße: 14,0 g (33,2 mmol) 2-[4-(4,5-Diphenyl-imidazol-1-yl)-butyl]-isoindol-1,3-dion und 3,3 ml (66,4 mmol) Hydrazin Hydrat in 130 ml Ethanol.

Die Reaktionsmischung wird filtriert und das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in 250 ml Chloroform aufgenommen und zweimal mit je 25 ml 10%iger NaOH-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das anfallende Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet: Ausbeute 9,0 g (93%).

Beispiel xiv)

4-(trans-2-Phenyl-cyclopropyl-carbonylamino)-butylamin Hydrochlorid

a) N-[4-(trans-2-Phenyl-cyclopropyl-carbonylamino)-butyl]-carbamidsäure-tert-butylester:

Die Umsetzung des Amins erfolgt analog zu Reaktion viii)a).

Ansatzgröße: 5,0 g (25,6 mmol) trans-2-Phenylcyclopropan-1-carbonsäurechlorid, 4,8 g (25,6 mmol) N-(tert-Butoxycarbonyl)-

1,4-diaminobutan und 2,6 g (25,6 mmol) TEA in 60 ml Dichlormethan.

Bei der Aufarbeitung wird die organische Phase zuerst mit 30 ml 10%iger NaOH-Lösung und dann zweimal mit je 50 ml Wasser gewaschen. Die Reinigung erfolgt durch eine Chromatographie an Kieselgel mit $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (99/1). Ausbeute 8,25 g (93%).

b) 4-(trans-2-Phenyl-cyclopropyl-carbonylamino)-butylamin•Hydrochlorid:

Die Freisetzung des Amins erfolgt analog zu Beispiel viii)b). Ansatzgröße: 7,5 g (21,6 mmol) N-[4-(trans-2-Phenyl-cyclopropyl-carbonylamino)-butyl]-carbamidsäure-tert-butylester und 6,4 ml (77 mmol) konz. Salzsäure in 150 ml Ethanol.

Die Reaktionsmischung wird 6 Stunden rückflußerhitzt. Das anfallende Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet: Ausbeute 5,3 g (80%).

Beispiel xv)

5-Hydroxy-5,5-diphenyl-pentylamin

a) 5-Hydroxy-5,5-diphenyl-pentylbromid:

Die Grignard Reaktion erfolgt analog zu Beispiel i)a).

Ansatzgröße: 9,3 g (382,1 mmol) Magnesiumspäne, 60,0 g (382,1 mmol) Brombenzol und 20,1 ml (127,4 mmol) 5-Bromvaleriansäure-ethylester in 510 ml THF.

Bei der Aufarbeitung wurde Dichlormethan zum Extrahieren verwendet. Die Reinigung erfolgt durch eine Chromatographie an Kieselgel mit Chloroform: Ausbeute 26,2 g (64%).

b) 2-(5-Hydroxy-5,5-diphenyl-pentyl)-isoindol-1,3-dion:

Die Herstellung des Phthalimids erfolgt analog zu Beispiel i)d).

Ansatzgröße: 26,0 g (81,4 mmol) 5-Hydroxy-5,5-diphenyl-pentylbromid und 15,1 g (81,4 mmol) Phthalimid Kaliumsalz in 170 ml DMF.

Die Reaktionszeit wird auf 6 Stunden bei 70°C erhöht. Beim Aufarbeiten wird zwischen Chloroform und Wasser verteilt. Die Reinigung erfolgt durch eine Chromatographie an Kieselgel mit Chloroform: Ausbeute 14,9 g (48%).

c) 5-Hydroxy-5,5-diphenyl-pentylamin:

Die Umsetzung des Phthalimids zum Amin erfolgt analog zu Beispiel i)e).

Ansatzgröße: 5,0 g (13,0 mmol) 2-(5-Hydroxy-5,5-diphenyl-pentyl)-isoindol-1,3-dion und 1,3 g (26,0 mmol) Hydrazin Hydrat in 50 ml Ethanol.

Die Reaktionsmischung wird filtriert und das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in 120 ml Chloroform aufgenommen und zweimal mit je 10 ml 10%iger NaOH-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das anfallende Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet: Ausbeute 2,4 g (72%).

Beispiel xvi)

7-Phenyl-heptylamin

a) 2-(7-Phenylheptyl)-isoindol-1,3-dion:

b)

Herstellung analog zu Beispiel 10.

Ansatzgröße: 10,0 g (52,0 mmol) 7-Phenyl-heptanol, 13,6 g (52,0 mmol) Triphenylphosphin, 7,7 g (52,0 mmol) Phthalimid und 8,2 ml (52,0 mmol) Azodicarbonsäurediethylester in 200 ml THF.

Die Reinigung erfolgt durch eine Chromatographie an Kieselgel mit Dichlormethan: Ausbeute 11,2 g (67%).

b) 7-Phenylheptylamin:

Die Umsetzung des Phthalimids zum Amin erfolgt analog zu Beispiel i)e).

Ansatzgröße: 11,0 g (34,2 mmol) 2-(7-Phenyl-heptyl)-isoindol-1,3-dion und 3,4 g (68,4 mmol) Hydrazin•Hydrat in 100 ml Ethanol.

Die Reaktionsmischung wird filtriert und das Filtrat wird im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in 300 ml Chloroform aufgenommen und zweimal mit je 20 ml 10%iger NaOH-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das anfallende Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet: Ausbeute 6,1 g (93%).

Beispiel xvii)

4-Diphenylacetyl-amino-butylamin•Hydrochlorid

a) N-(4-Diphenylacetyl-amino-butyl)-carbamidsäure-tert-butylester:

Die Umsetzung des Amins erfolgt analog zu Reaktion viii)a).

Ansatzgröße: 4,6 g (19,9 mmol) Diphenylchloroessigsäurechlorid, 3,8 g (20,2 mmol) N-(tert-Butoxycarbonyl)-1,4-diaminobutan und 2,1 g (20,7 mmol) TEA in 60 ml Dichlormethan.

Die Reinigung erfolgt durch eine Kristallisation aus Isopropanol: Ausbeute 5,5 g (72%).

b) 4-Diphenylacetyl-amino-butylamin•Hydrochlorid:

Die Freisetzung des Amins erfolgt analog zu Beispiel viii)b).

Ansatzgröße: 5,5 g (14,4 mmol) N-(4-Diphenylacetyl-amino-butyl)-carbamidsäure-tert-butylester und 4,1 ml (49 mmol) konz. Salzsäure in 60 ml Ethanol.

Die Reaktionsmischung wird drei Stunden rückflußerhitzt. Das anfallende Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet: Ausbeute 4,2 g (90%).

Beispiel xviii)

4-(Benzhydryl-amino)-butylamin

a) N-[4-(Benzhydryl-amino)-butyl]-carbamidsäure-tert-butylester:

5,0 g (26,6 mmol) N-(tert-Butoxycarbonyl)-1,4-diaminobutan, 5,5 g (39,8 mmol) Kaliumcarbonat und 0,9 g (5,3 mmol) Kaliumiodid werden in 50 ml DMF vorgelegt und bei RT werden 6,6 g (26,6 mmol) Benzhydrylbromid zugetropft. Die Mischung wird 12 Stunden bei 70°C gerührt und nach dem Abkühlen wird die Suspension filtriert und das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in 200 ml Chloroform aufgenommen und mit 100 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das anfallende Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet: Ausbeute 10,8 g.

b) 4-(Benzhydryl-amino)-butylamin:

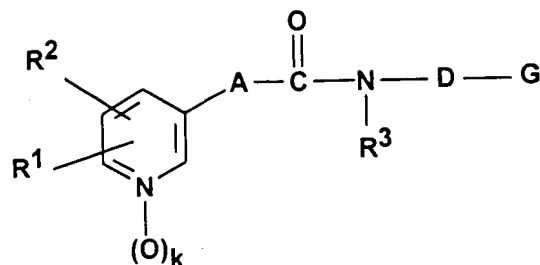
Die Freisetzung des Amins erfolgt analog zu Beispiel viii)b).

Ansatzgröße: 4,6 g (< 11,3 mmol) N-[4-(Benzhydryl-amino)-butyl]-carbamidsäure-tert-butylester und 5,2 ml (63 mmol) konz. Salzsäure in 50 ml Ethanol.

Die Reaktionsmischung wird 12 Stunden bei RT gerührt, anschließend wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand zwischen 80 ml Chloroform und 80 ml Wasser verteilt. Die wässrige Phase wird mit 30%iger Natronlauge alkalisch gestellt und zweimal mit je 50 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das anfallende Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet: Ausbeute 1,7 g (58%).

Tabelle 1:

Beispielhafte erfindungsgemäße Verbindungen
der Formel (I)



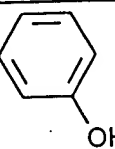
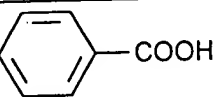
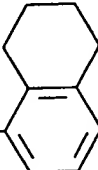
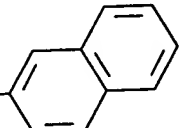
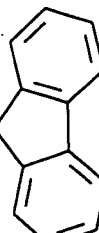
| Nr | R^1, R^2 | k | A | R^3 | D-G |
|----|------------|---|---------------------------------|-------|---|
| 1 | H | 0 | CH=CH | H | $(CH_2)_6 - C_6H_5$ |
| 2 | H | 0 | CH ₂ CH ₂ | H | $(CH_2)_7 - C_6H_5$ |
| 3 | H | 0 | CH=CH | H | " |
| 4 | H | 0 | CH=CH | H | $(CH_2)_6 - $  |
| 5 | H | 0 | CH ₂ CH ₂ | H | $(CH_2)_7 - $  |
| 6 | H | 0 | CH=CH | H | $(CH_2)_6 - $  |
| 7 | H | 0 | CH=CH | H | $(CH_2)_7 - $  |
| 8 | H | 0 | $CH=C$ CH ₃ | H | $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2 - $  |

Tabelle 1 (Fortsetzung)

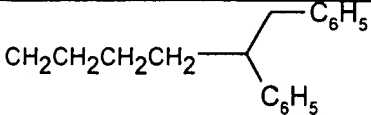
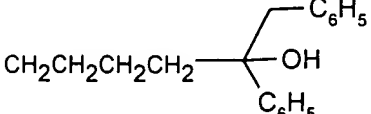
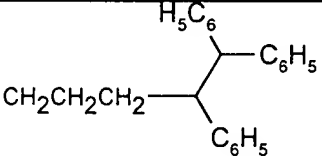
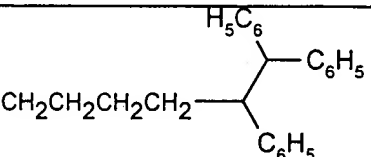
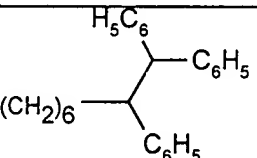
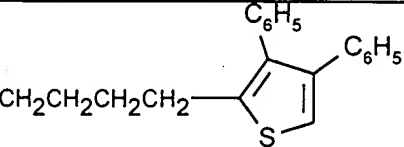
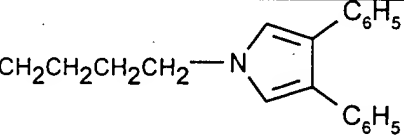
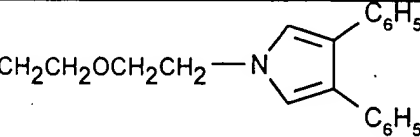
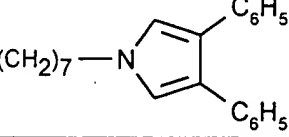
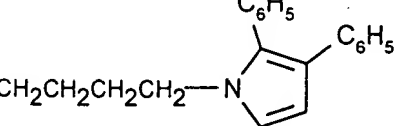
| Nr | R ¹ , R ² | k | A | R ³ | D-G |
|----|---------------------------------|---|---|----------------|--|
| 47 | H | 0 | CH ₂ CH ₂ | H |  |
| 48 | H | 0 | CH=CH | H |  |
| 49 | H | 0 | OCH ₂ | H |  |
| 50 | H | 0 | $\begin{array}{c} \text{C}=\text{CH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ | H | " |
| 51 | H | 0 | CH ₂ CH ₂ | H |  |
| 52 | H | 0 | CH=CH-CH=CH | H | " |
| 53 | H | 0 | CH=CH | H |  |
| 54 | H | 0 | CH=CH | H |  |
| 55 | H | 0 | SCH ₂ | H |  |
| 56 | 5-Cl | 0 | CH=CH | H | " |
| 57 | H | 0 | CH ₂ CH ₂ | H |  |
| 58 | H | 0 | CH=CH | H |  |
| 59 | H | 0 | CH=CH | H |  |

Tabelle 1 (Fortsetzung)

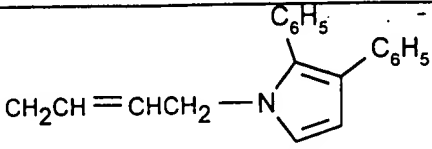
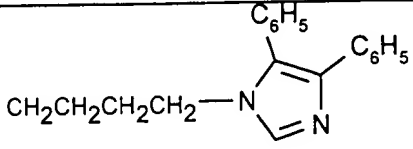

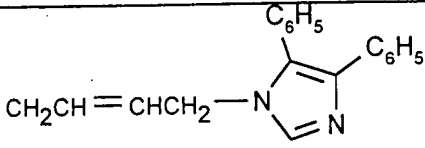

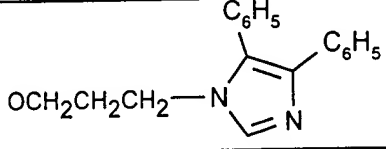
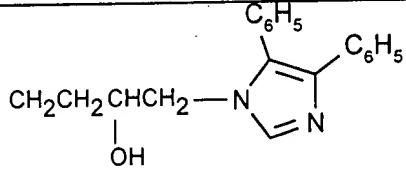
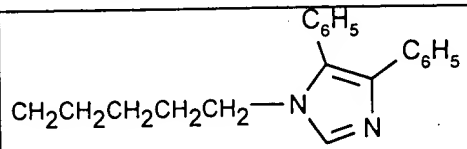
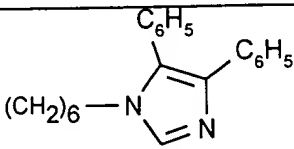

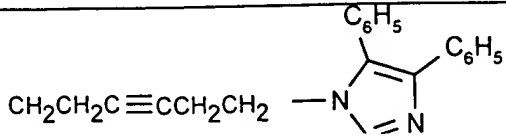
| Nr | R ¹ , R ² | k | A | R ³ | D-G |
|----|---------------------------------|---|---|---|--|
| 60 | H | 0 | CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ | H |  |
| 61 | H | 0 | CH ₂ | H |  |
| 62 | H | 0 | OCH ₂ | H | " |
| 63 | H | 0 | CH=CH | H | " |
| 64 | H | 1 | CH=CH | H | " |
| 65 | 2-CF ₃ | 0 | CH=CH | H | " |
| 66 | H | 0 | CH=CH |  | " |
| 67 | H | 0 | C≡C | H | " |
| 68 | H | 0 | CH=CH | H |  |
| 69 | H | 0 |  | H |  |
| 70 | H | 0 | CH=CH | H |  |
| 71 | H | 0 | CH ₂ CH ₂ | H |  |
| 72 | H | 0 | OCH ₂ | H | " |
| 73 | 2-Cl | 0 | CH=CH | H |  |
| 74 | H | 0 |  | H | " |
| 75 | H | 0 | C≡C | H | " |
| 76 | H | 0 | CH ₂ CH ₂ | H |  |

Tabelle 1 (Fortsetzung)

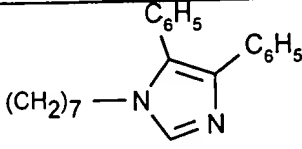
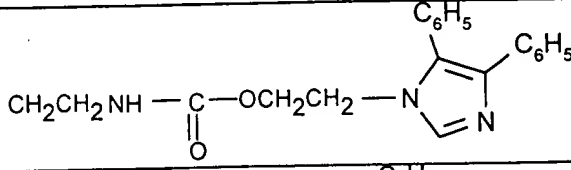
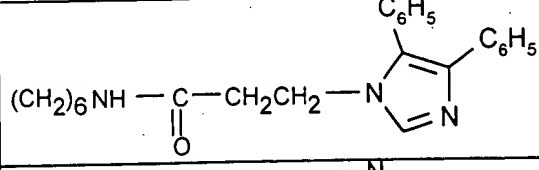
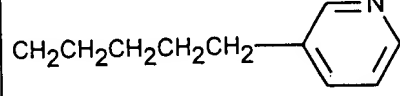
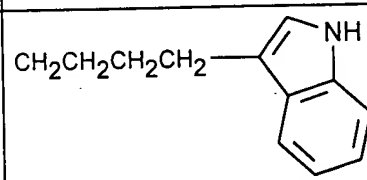
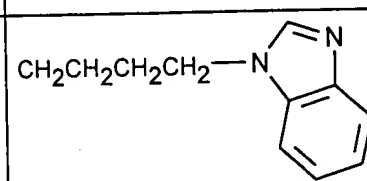
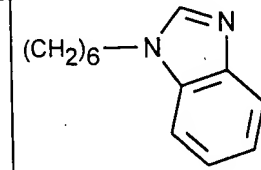
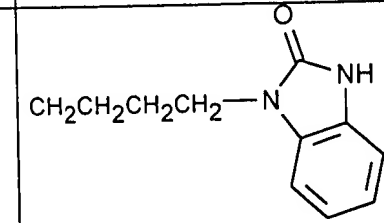
| Nr | R ¹ , R ² | k | A | R ³ | D-G |
|----|---------------------------------|---|--|----------------|--|
| 77 | H | 0 | CH=CH | H |  |
| 78 | H | 0 | CH=CH | H |  |
| 79 | H | 0 | CH=CH | H |  |
| 80 | H | 0 | CH ₂ CH ₂ | H |  |
| 81 | H | 0 | CH=CH-CH=CH | H |  |
| 82 | H | 0 | CH ₂ CH ₂ | H |  |
| 83 | H | 0 | CH=CH | H | " |
| 84 | 6-CH ₃ O | 0 | CH=CH | H | " |
| 85 | H | 0 | OCH ₂ | H |  |
| 86 | H | 0 | $\text{CH}=\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}$ | H | " |
| 87 | H | 0 | CH=CH | H |  |
| 88 | H | 0 | $\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$ CH ₃ | H | " |

Tabelle 1 (Fortsetzung)

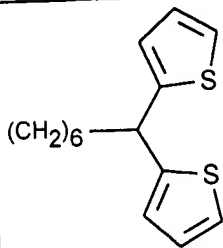
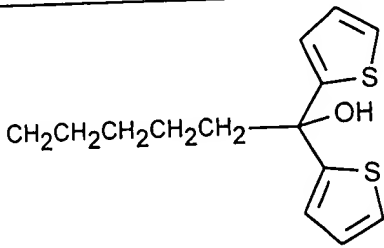
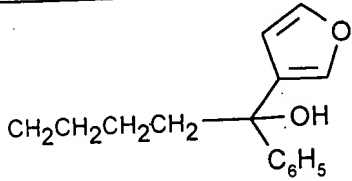
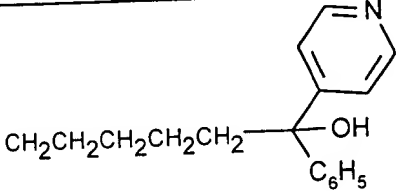
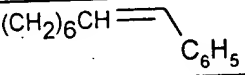
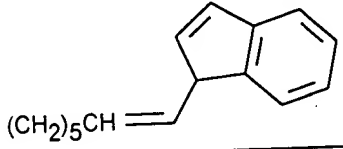
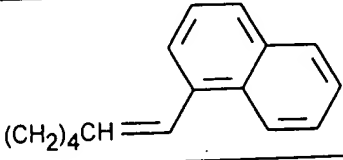
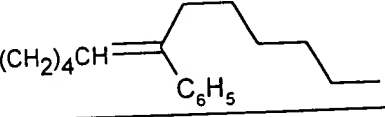
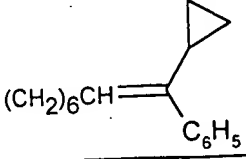
| Nr | R ¹ , R ² | k | A | R ³ | D-G |
|-----|---------------------------------|---|--|----------------|--|
| 99 | H | 0 | CH=CH | H | " |
| 100 | H | 0 | CH=CH | H |  |
| 101 | H | 0 | $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH} \\ \\ \text{OH} \end{array}$ | H |  |
| 102 | H | 0 | CH=CH | H | " |
| 103 | H | 0 | OCH ₂ | H |  |
| 104 | H | 0 | CH=CH | H |  |
| 105 | H | 0 | CH=CH-CH=CH | H | " |
| 106 | H | 0 | CH=CH | H |  |
| 107 | H | 0 | CH ₂ CH ₂ | H |  |
| 108 | H | 0 | CH=CH | H |  |
| 109 | H | 0 | $\begin{array}{c} \text{CH}=\text{C} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$ | H |  |
| 110 | H | 0 | CH=CH | H |  |

Tabelle 1 (Fortsetzung)

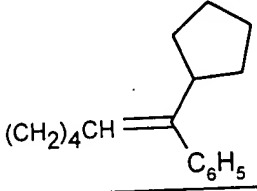
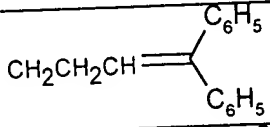
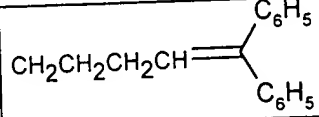
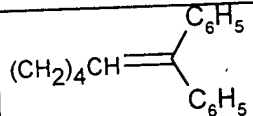

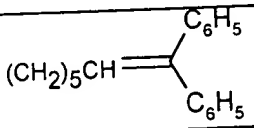
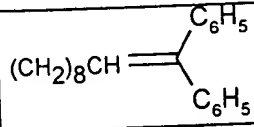
| Nr | R ¹ , R ² | k | A | R ³ | D-G |
|-----|---------------------------------|---|---|--|--|
| 111 | H | 0 | CH ₂ CH ₂ | H |  |
| 112 | H | 0 | SCH ₂ | H | " |
| 113 | H | 0 | CH=CH | H |  |
| 114 | 6-CH ₃ | 0 | CH ₂ CH ₂ | H |  |
| 115 | H | 0 | CH=CH | H | " |
| 116 | 5-Br | 0 | CH=CH | H | " |
| 117 | H | 0 | CH ₂ CH ₂ | H |  |
| 118 | H | 0 | SCH ₂ | H | " |
| 119 | H | 0 | $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{C} \\ \\ \text{O} \end{array}$ | H | " |
| 120 | H | 0 | CH=CH | H | " |
| 121 | 6-CF ₃ | 0 | CH=CH | H | " |
| 122 | H | 0 | CH=CH | CH ₃ | " |
| 123 | H | 0 | C ≡ C | H | " |
| 124 | H | 0 |  | H | " |
| 125 | H | 0 | (CH=CH) ₃ | H | " |
| 126 | H | 0 | CH ₂ CHF | H |  |
| 127 | H | 0 | CH=CH | H | " |
| 128 | 2-Cl | 0 | CH=CH | H | " |
| 129 | H | 0 | CH=CH | $\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH} = \text{CH}_2 \end{array}$ | " |
| 130 | H | 0 | CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ | H | " |
| 131 | H | 0 | CH=CH | H |  |

Tabelle 1 (Fortsetzung)

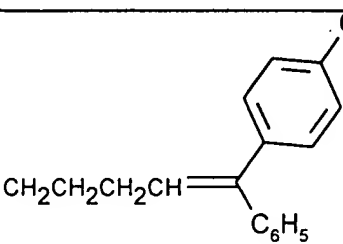
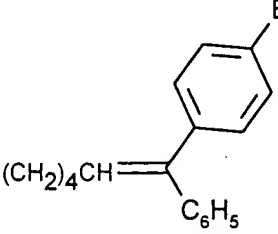
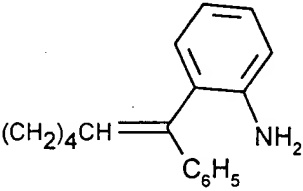
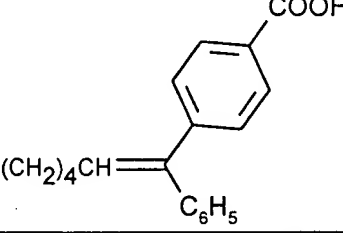
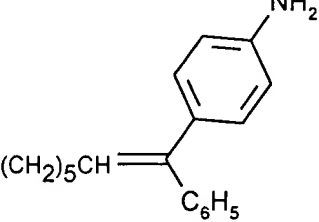
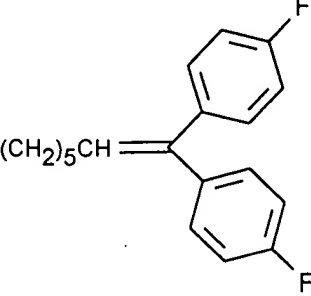
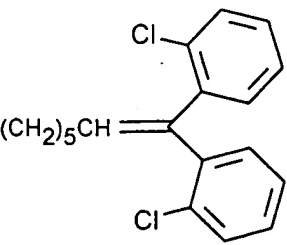
| Nr | R ¹ , R ² | k | A | R ³ | D-G |
|-----|---------------------------------|---|--------|----------------|--|
| 132 | H | 0 | CH=CH | H |  |
| 133 | H | 0 | CH=CH | H |  |
| 134 | H | 0 | CH2CH2 | H |  |
| 135 | H | 0 | CH=CH | H |  |
| 136 | H | 0 | CH=CH | H |  |
| 137 | H | 0 | CH2CH2 | H |  |
| 138 | H | 0 | CH=CH | H |  |

Tabelle 1 (Fortsetzung)

| Nr | R ¹ , R ² | k | A | R ³ | D-G |
|-----|---------------------------------|---|--|----------------|-----|
| 139 | H | 0 | CH ₂ CH ₂ | H | |
| 140 | H | 0 | $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ | H | |
| 141 | H | 0 | CH=CH | H | " |
| 142 | H | 0 | OCH ₂ | H | |
| 143 | H | 0 | CH=CH | H | " |
| 144 | H | 0 | CH=CH | H | |
| 145 | H | 0 | CH ₂ CH ₂ | H | |
| 146 | H | 0 | $\begin{array}{c} \text{CH}=\text{C} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$ | H | " |
| 147 | H | 0 | CH=CH-CH=CH | H | " |
| 148 | H | 0 | $\begin{array}{c} \text{CHCF}_2 \\ \\ \text{OH} \end{array}$ | H | |
| 149 | H | 0 | CH=CH | H | " |
| 150 | H | 0 | CH=CH | H | |
| 151 | 2-Cl | 0 | CH=CH | H | " |
| 152 | H | 0 | CH ₂ CH ₂ | H | |

Tabelle 1 (Fortsetzung)


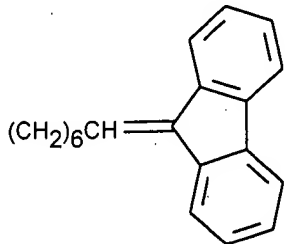
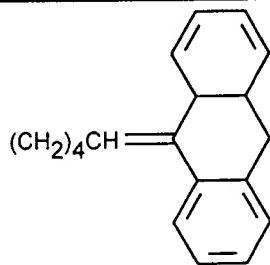
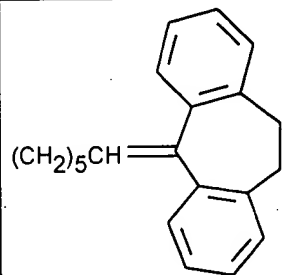
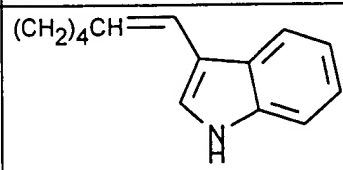
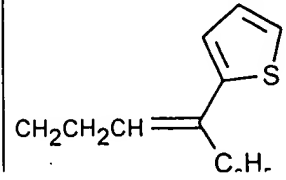
| Nr | R ¹ , R ² | k | A | R ³ | D-G |
|-----|---------------------------------|---|---|---------------------------------|--|
| 153 | H | 0 | CH ₂ CHF | H | " |
| 154 | H | 0 | $\begin{array}{c} \text{CCH}_2 \\ \\ \text{O} \end{array}$ | H | " |
| 155 | H | 0 | CH=CH | H | " |
| 156 | H | 0 | CH=CH | CH ₂ CH ₃ | " |
| 157 | H | 0 | C \equiv C | H | " |
| 158 | H | 0 |  | H | " |
| 159 | H | 0 | SCH ₂ | H |  |
| 160 | H | 0 | CH=CH | H | " |
| 161 | H | 0 | OCH ₂ | H |  |
| 162 | H | 0 | CH=CH | H | " |
| 163 | H | 0 | CH ₂ CH ₂ | H |  |
| 164 | H | 0 | CH=CH | H | " |
| 165 | H | 0 | CH=CH-CH=CH | H | " |
| 166 | H | 0 | CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ | H |  |
| 167 | H | 0 | CH ₂ CH ₂ | H |  |

Tabelle 1 (Fortsetzung)

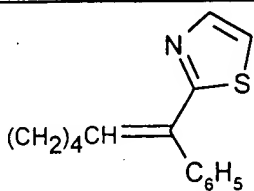
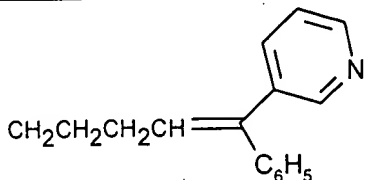
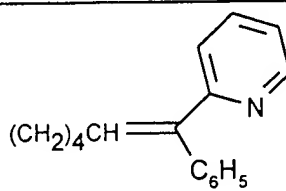
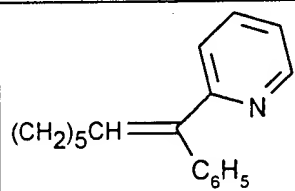
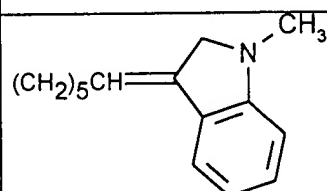
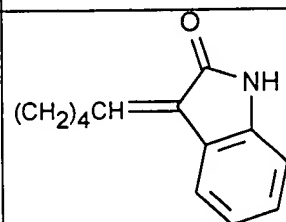
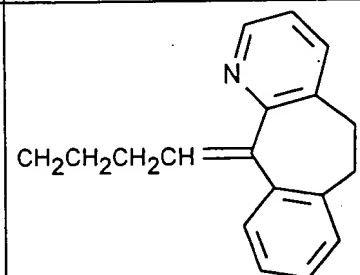
| Nr | R ¹ , R ² | k | A | R ³ | D-G |
|-----|---------------------------------|---|----------------------------------|----------------|--|
| 168 | H | 0 | CH=CH | H | " |
| 169 | H | 0 | CH=CH | H |  |
| 170 | H | 0 | SCH ₂ | H |  |
| 171 | H | 0 | CH ₂ CH ₂ | H |  |
| 172 | H | 0 | OCH ₂ CH ₂ | H | " |
| 173 | H | 0 | CH=CH | H |  |
| 174 | H | 0 | C ≡ C | H | " |
| 175 | H | 0 | CH=CH | H |  |
| 176 | H | 0 | CH ₂ CH ₂ | H |  |
| 177 | H | 0 | CH=CH-CH=CH | H | " |
| 178 | H | 0 | OCH ₂ | H |  |
| 179 | H | 0 | CH=CH | H | " |

Tabelle 1 (Fortsetzung)

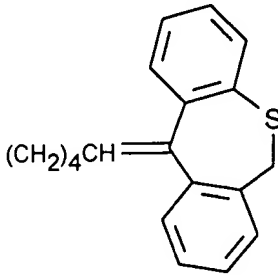
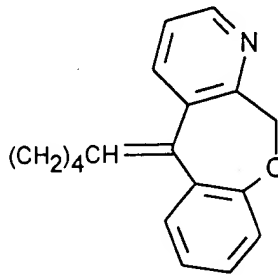
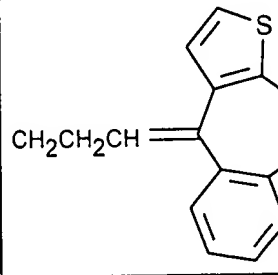
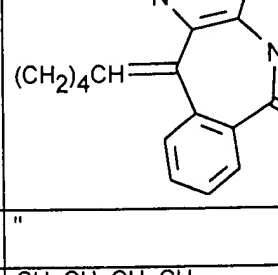
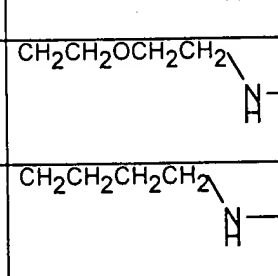
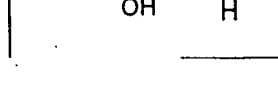
| Nr | R ¹ , R ² | k | A | R ³ | D-G |
|-----|-----------------------------------|---|---|----------------|--|
| 180 | H | 0 | CH=CH | H |  |
| 181 | H | 0 | CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ | H | " |
| 182 | H | 0 | SCH ₂ | H |  |
| 183 | H | 0 | CH=CH | H | " |
| 184 | H | 0 | CH=CH | H |  |
| 185 | 5-CF ₃ | 0 | CH=CH | H |  |
| 186 | 6-C ₂ H ₅ S | 0 | CH=CH | H | " |
| 187 | H | 0 | CH=CH | H |  |
| 188 | H | 0 | CH ₂ CH ₂ | H |  |
| 189 | H | 0 | CH=CH-CH=CH | H | |
| 190 | H | 0 | CH=CH | H | |

Tabelle 1 (Fortsetzung)

| Nr | R ¹ , R ² | k | A | R ³ | D-G |
|-----|---------------------------------|---|--------------|----------------|-----|
| 191 | H | 0 | CH=CH | H | |
| 192 | H | 0 | CH2CH2CH2CH2 | H | |
| 193 | H | 0 | CH=CH | H | |
| 194 | H | 0 | OCH2 | H | |
| 195 | H | 0 | CH=CH | H | |
| 196 | H | 0 | CH=CH | H | |
| 197 | H | 0 | CH=CH | H | |
| 198 | H | 0 | CH2CH2 | H | |
| 199 | H | 0 | | H | " |
| 200 | H | 0 | | H | |
| 201 | H | 0 | CH=CH | H | " |
| 202 | H | 0 | CH=CH-CH=CH | H | " |
| 203 | H | 0 | CH2CH2 | H | |

Tabelle 1 (Fortsetzung)

| Nr | R ¹ , R ² | k | A | R ³ | D-G |
|-----|-------------------------------------|---|--|-----------------|--|
| 204 | H | 0 | CH=CH | H | " |
| 205 | H | 0 | CH ₂ CH ₂ | H | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{---N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$ |
| 206 | H | 0 | OCH ₂ | H | " |
| 207 | H | 0 | CH=CH | H | " |
| 208 | 6-C ₆ H ₅ O | 0 | CH=CH | H | " |
| 209 | H | 0 | CH=CH | CH ₃ | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{array}{c} \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{---C(=O)---NHCH}_2\text{CH}_2\text{---N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$ |
| 210 | H | 0 | CH ₂ CH ₂ | H | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{---N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{S(=O)}_2 \end{array} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$ |
| 211 | H | 0 | CH=CH | H | " |
| 212 | H | 0 | CH ₂ | H | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{---N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{S(=O)}_2 \end{array} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$ |
| 213 | H | 0 | $\begin{array}{c} \text{CHCH}_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ | H | " |
| 214 | H | 0 | CH=CH | H | " |
| 215 | H | 1 | CH=CH | H | " |
| 216 | 2-CH ₃ O | 0 | CH=CH | H | " |
| 217 | 5-F | 0 | CH=CH | H | " |
| 218 | 2,6-(CH ₃) ₂ | 0 | CH=CH | H | " |
| 219 | H | 0 | C \equiv C | H | " |

Tabelle 1 (Fortsetzung)

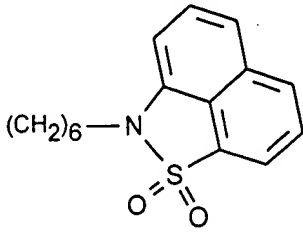
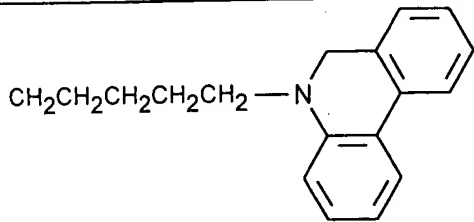
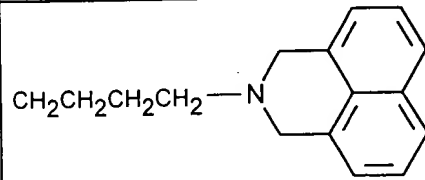
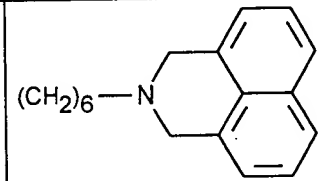
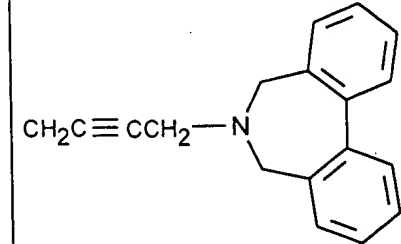
| Nr | R ¹ , R ² | k | A | R ³ | D-G |
|-----|-----------------------------------|---|---|----------------|--|
| 220 | H | 0 | CH ₂ CH ₂ | H |  |
| 221 | H | 0 | CH=CH | H | " |
| 222 | H | 0 | CH=CH | H |  |
| 223 | H | 0 | CH=CH-CH=CH | H | " |
| 224 | H | 0 | CH ₂ CH ₂ | H |  |
| 225 | H | 0 | CH=CH | H | " |
| 226 | 4-F | 0 | CH=CH | H | " |
| 227 | 6-C ₂ H ₅ S | 0 | CH=CH | H | " |
| 228 | H | 0 | CH ₂ CH ₂ | H |  |
| 229 | H | 0 | CH=CH | H | " |
| 230 | H | 0 | C ≡ C | H | " |
| 231 | H | 0 | CH ₂ CH ₂ CH ₂ | H | " |
| 232 | H | 0 | CH ₂ CH ₂ | H |  |
| 233 | H | 0 | CH=CH | H | " |
| 234 | H | 0 | △ | H | " |

Tabelle 1 (Fortsetzung)

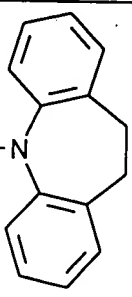
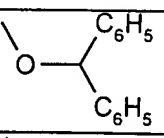
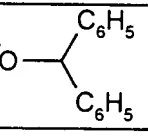
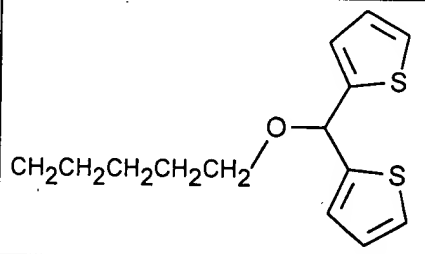
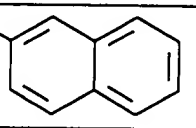
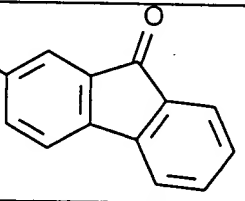
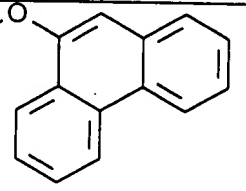
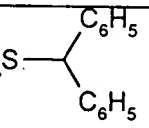
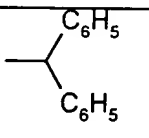
| Nr | R ¹ , R ² | k | A | R ³ | D-G |
|-----|-----------------------------------|---|---------------------------------|----------------|--|
| 235 | H | 0 | CH=CH | H | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{—N}$  |
| 236 | 6-C ₆ H ₅ O | 0 | CH=CH | H | " |
| 237 | H | 0 | CH=CH | H | $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{—O—}$  |
| 238 | H | 0 | CH ₂ CH ₂ | H | $(\text{CH}_2)_6\text{—O—}$  |
| 239 | H | 0 | CH=CH | H | " |
| 240 | H | 0 | CH=CH | H | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{—O—}$  |
| 241 | H | 0 | OCH ₂ | H | $(\text{CH}_2)_6\text{—O—}$  |
| 242 | H | 0 | CH=CH | H | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{—O—}$  |
| 243 | H | 0 | CH=CH | H | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{—O—}$  |
| 244 | H | 0 | CH ₂ CH ₂ | H | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{—S—}$  |
| 245 | H | 0 | CH=CH | H | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{—S—}$  |

Tabelle 1 (Fortsetzung)

| Nr | R ¹ , R ² | k | A | R ³ | D-G |
|-----|---------------------------------|---|---------------------------------|----------------|-----|
| 246 | H | 0 | CH ₂ CH ₂ | H | |
| 247 | H | 0 | CH=CH | H | |
| 248 | H | 0 | CH ₂ CH ₂ | H | |
| 249 | H | 0 | CH=CH | H | " |
| 250 | H | 0 | CH=CH | H | |
| 251 | H | 0 | CH ₂ CH ₂ | H | |
| 252 | H | 0 | CH=CH | H | |
| 253 | H | 0 | CH ₂ CH ₂ | H | |
| 254 | H | 0 | OCH ₂ | H | |
| 255 | H | 0 | CH=CH | H | |
| 256 | H | 0 | CH ₂ CH ₂ | H | |
| 257 | H | 0 | CH ₂ CH ₂ | H | |
| 258 | H | 0 | CH=CH | H | " |

Tabelle 1 (Fortsetzung)

| Nr | R ¹ , R ² | k | A | R ³ | D-G |
|-----|---------------------------------|---|---|-----------------|-----|
| 259 | H | 0 | CH=CH | H | |
| 260 | H | 0 | CH=CH | CH ₃ | |
| 261 | H | 0 | CH=CH | H | |
| 262 | H | 0 | CH ₂ CH ₂ | H | |
| 263 | H | 0 | CH=CH | H | " |
| 264 | H | 0 | SCH ₂ | H | |
| 265 | H | 0 | CH ₂ CH OH | H | |
| 266 | H | 0 | CH=CH | H | |
| 267 | H | 0 | CH ₂ CH ₂ | H | |
| 268 | H | 0 | CH=CH | H | " |
| 269 | H | 0 | CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ | H | " |
| 270 | H | 0 | CH=CH | H | |

Tabelle 1 (Fortsetzung)


| Nr | R ¹ , R ² | k | A | R ³ | D-G |
|-----|-----------------------------------|---|---|----------------|---|
| 271 | H | 0 | $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH} \\ \\ \text{OH} \end{array}$ | H | " |
| 272 | H | 0 | CH ₂ CH ₂ | H | $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-\text{N} \begin{array}{l} \nearrow \text{C}_6\text{H}_5 \\ \searrow \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} \begin{array}{l} \nearrow \text{C}_6\text{H}_5 \\ \searrow \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$ |
| 273 | H | 0 |  | H | " |
| 274 | H | 0 | CH=CH-CH=CH | H | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{l} \nearrow \text{C}_6\text{H}_5 \\ \searrow \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} \begin{array}{l} \nearrow \text{C}_6\text{H}_5 \\ \searrow \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$ |
| 275 | H | 0 | OCH ₂ | H | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{l} \nearrow \text{C}_6\text{H}_5 \\ \searrow \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} \begin{array}{l} \nearrow \text{C}_6\text{H}_5 \\ \searrow \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$ |
| 276 | 6-CH ₃ O | 0 | CH=CH | H | " |
| 277 | H | 0 | CH=CH | H | $(\text{CH}_2)_7-\text{N} \begin{array}{l} \nearrow \text{C}_6\text{H}_5 \\ \searrow \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} \begin{array}{l} \nearrow \text{C}_6\text{H}_5 \\ \searrow \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$ |
| 278 | H | 0 | CH ₂ CH ₂ | H | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{l} \nearrow \text{C}_6\text{H}_5 \\ \searrow \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} \begin{array}{l} \nearrow \text{C}_6\text{H}_5 \\ \searrow \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$ |
| 279 | H | 0 | CH=CH | H | " |
| 280 | H | 0 | CH=CH | H | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{l} \nearrow \text{C}_6\text{H}_5 \\ \searrow \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} \begin{array}{l} \nearrow \text{C}_6\text{H}_5 \\ \searrow \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$ |
| 281 | H | 0 | CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ | H | " |
| 282 | H | 0 | SCH ₂ | H | $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-\text{N} \begin{array}{l} \nearrow \text{C}_6\text{H}_5 \\ \searrow \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} \begin{array}{l} \nearrow \text{C}_6\text{H}_5 \\ \searrow \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$ |
| 283 | H | 0 | CH=CH | H | " |
| 284 | 6-C ₂ H ₅ S | 0 | CH=CH | H | $(\text{CH}_2)_6-\text{N} \begin{array}{l} \nearrow \text{C}_6\text{H}_5 \\ \searrow \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} \begin{array}{l} \nearrow \text{C}_6\text{H}_5 \\ \searrow \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$ |

Tabelle 1 (Fortsetzung)

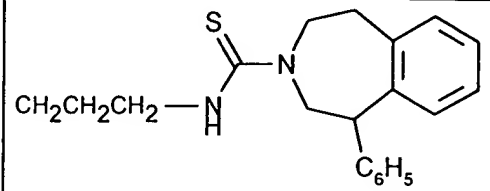
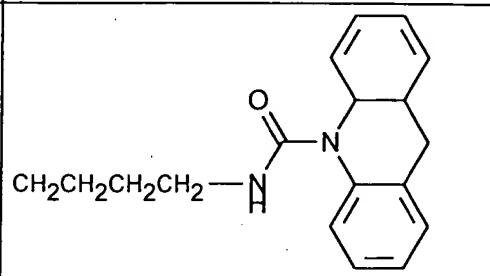
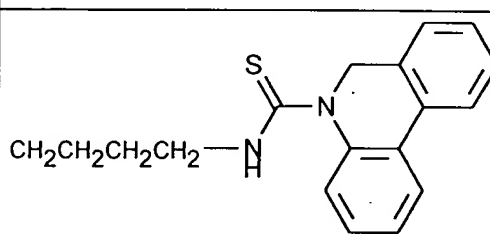
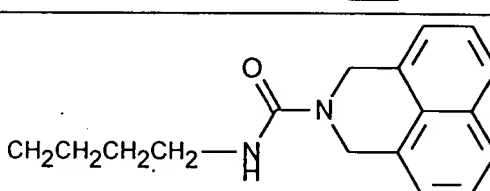
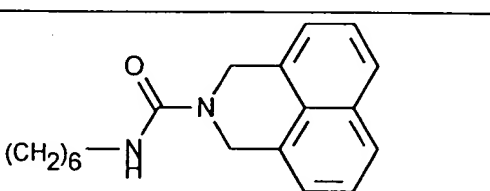
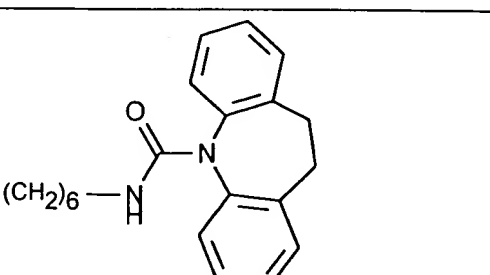
| Nr | R ¹ , R ² | k | A | R ³ | D-G |
|-----|---------------------------------|---|----------------|----------------|--|
| 285 | H | 0 | $C \equiv C$ | H | " |
| 286 | H | 0 | $CH_2CH_2CH_2$ | H |  |
| 287 | H | 0 | CH_2CH_2 | H |  |
| 288 | H | 0 | $CH_2C(=O)$ | H | " |
| 289 | H | 0 | $CH=CH$ | H |  |
| 290 | H | 0 | CH_2CH_2 | H |  |
| 291 | H | 0 | $CH=CH$ | H | " |
| 292 | H | 0 | $CH=CH$ | H |  |
| 293 | H | 0 | $C \equiv C$ | H | " |
| 294 | H | 0 | CH_2CH_2 | H |  |
| 295 | H | 0 | $CH=CH$ | H | " |

Tabelle 1 (Fortsetzung)

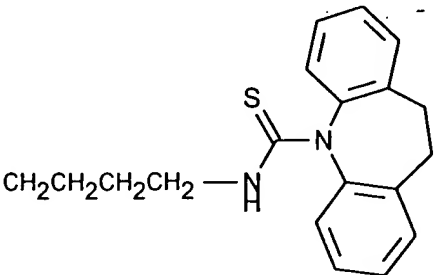
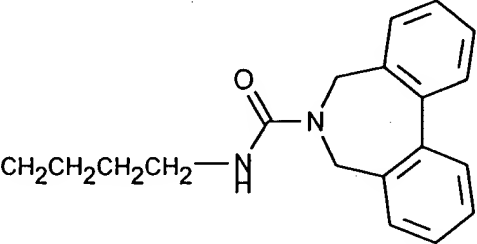
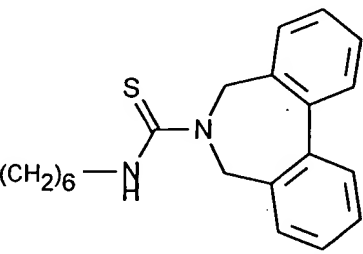
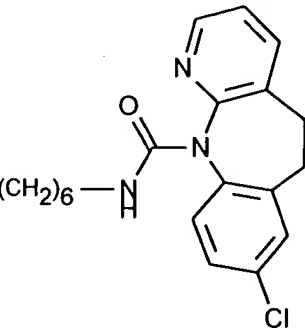
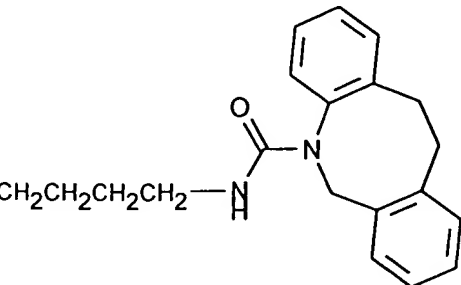
| Nr | R ¹ , R ² | k | A | R ³ | D-G |
|-----|---------------------------------|---|---|----------------|--|
| 296 | H | 0 | CH ₂ CH ₂ | H |  |
| 297 | H | 0 | CH=CH | H | " |
| 298 | H | 0 | OCH ₂ | H |  |
| 299 | 6-CH ₃ | 0 | CH=CH | H | " |
| 300 | H | 0 | CH=CH | H |  |
| 301 | H | 0 | CH ₂ SCH ₂ CH ₂ | H | " |
| 302 | H | 0 | CH=CH | H |  |
| 303 | H | 0 | CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ | H | " |
| 304 | H | 0 | OCH ₂ | H |  |
| 305 | H | 0 | CH=CH | H | " |

Tabelle 1 (Fortsetzung)


| Nr | R ¹ , R ² | k | A | R ³ | D-G |
|-----|---------------------------------|---|---|-----------------|---|
| 306 | H | 0 | CH ₂ CH ₂ | H | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_5)-$ |
| 307 | H | 0 | CH=CH | H | $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2-\text{N}(\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_5)-$ |
| 308 | H | 0 | SCH ₂ | H | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3)-$ |
| 309 | H | 0 | CH=CH | H | " |
| 310 | H | 0 | CH=CH | H | $(\text{CH}_2)_6-\text{N}(\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3)-$ |
| 311 | H | 0 |  | H | " |
| 312 | H | 0 | CH ₂ CH ₂ | H | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{SO}_2-\text{C}_{10}\text{H}_7)-$ |
| 313 | H | 0 | CH=CH | H | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{SO}_2-\text{C}_{10}\text{H}_7)-$ |
| 314 | H | 0 | CH=CH-CH=CH | H | " |
| 315 | H | 0 | CH=CH | CH ₃ | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{SO}_2-\text{C}_{10}\text{H}_7)(\text{CH}_3)-$ |
| 316 | H | 0 | CH=CH | H | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{SO}_2-\text{C}_5\text{H}_4\text{N})-$ |
| 317 | H | 0 | CH=CH | H | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{SO}_2-\text{C}_{10}\text{H}_6\text{S}-\text{Cl})-$ |
| 318 | H | 0 | CH ₂ CH ₂ | H | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{SO}_2-\text{C}_{10}\text{H}_6\text{N})-$ |
| 319 | H | 0 | CH=CH | H | " |

Tabelle 1 (Fortsetzung)

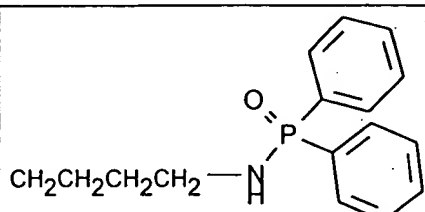
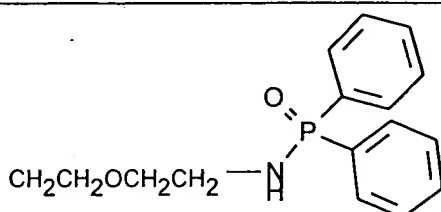
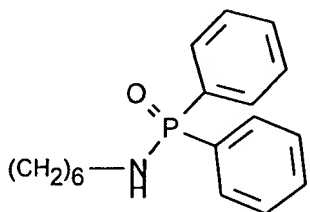
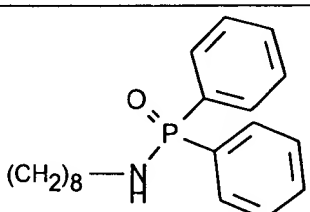
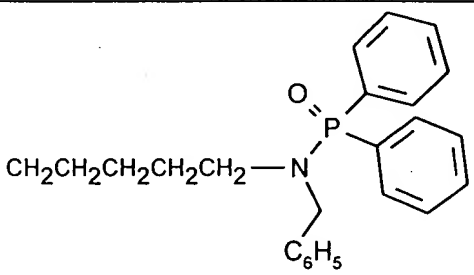
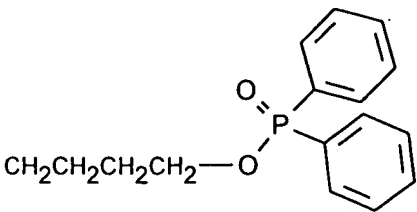
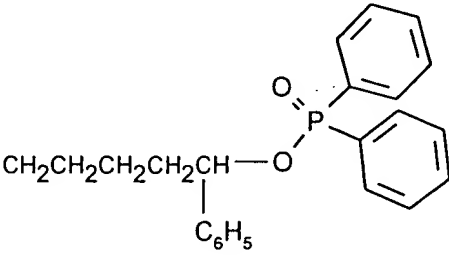
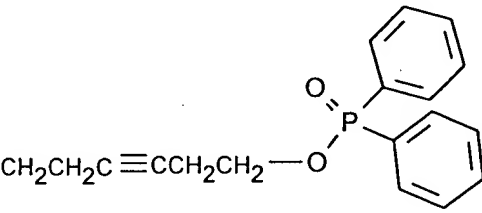
| Nr | R ¹ , R ² | k | A | R ³ | D-G |
|-----|---------------------------------|---|---------------------------------|----------------|--|
| 320 | H | 0 | OCH ₂ | H |  |
| 321 | H | 0 | CH=CH | H |  |
| 322 | H | 0 | CH ₂ CH ₂ | H |  |
| 323 | H | 0 | SCH ₂ | H | " |
| 324 | H | 0 | CH=CH | H | " |
| 325 | H | 0 | CH=CH | H |  |
| 326 | H | 0 | OCH ₂ | H |  |
| 327 | H | 0 | CH=CH | H | " |

Tabelle 1 (Fortsetzung)

| Nr | R ¹ , R ² | k | A | R ³ | D-G |
|-----|---------------------------------|---|--|----------------|---|
| 328 | H | 0 | CH=CH | H |  |
| 329 | H | 0 | CH ₂ CH ₂ | H |  |
| 330 | H | 0 | $\begin{array}{c} \text{CH}=\text{C} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$ | H | " |
| 331 | H | 0 | CH=CH | H |  |

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe lassen sich in Form ihrer Säureadditionssalze, Hydrate oder Solvate einzeln oder in Kombination untereinander, gegebenenfalls auch unter Zusatz anderer Wirkstoffe, zu den gewünschten Arzneimitteln verarbeiten. Im Falle der Kombination erfindungsgemäßer Wirkstoffe mit anderen Arzneistoffen können diese auch gegebenenfalls, je nach den Erfordernissen, in verschiedenen Arzneiformen getrennt nebeneinander in den Arzneipackungen vorliegen, z.B. als Tabletten neben Ampullen.

Ein weiterer erfindungsgemäßer Gegenstand ist ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers, bei dem ein Stoff oder ein Stoffgemisch gemäß Formel (I), worin die Substituenten die oben bezeichneten Bedeutungen aufweisen, zur Behandlung von Tumoren bzw. als Zytostatikum, Cancerostatikum, zur Hemmung abnormen Zellwachstums, zur antiproliferativen Therapie oder Prophylaxe oder als Immunsuppressivum, gegebenenfalls in Kombination mit weiteren zytostatischen oder immunsuppressiven Wirkstoffen oder anderen bei den genannten Indikationen zweckmäßigen Wirkstoffen verabreicht wird.

Ferner betrifft die Erfindung einen Stoff oder ein Stoffgemisch gemäß Formel (I) zur Anwendung in einem therapeutischen Verfahren, bei dem die therapeutische Anwendung im Zusammenhang mit einer oder mehreren medizinischen Indikationen bei Tumoren oder bei der Immunsuppression, gegebenenfalls in Kombination mit weiteren bei den genannten Indikationen zweckmäßigen Arzneistoffen, vorgenommen wird.

Auch die Verwendung eines oder mehrerer Stoffe gemäß Formel (I) zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers, insbesondere im Zusammenhang mit einer oder mehreren medizinischen Indikationen bei der Behandlung von Tumoren oder zur Immunsuppression, gegebenenfalls in Kombination mit weiteren, bei diesen Indikationen zweckmäßigen Arzneistoffen bzw. die Verwendung der Stoffe gemäß Formel (I) in einem entsprechenden Diagnostizierverfahren stellt eine erfindungsgemäße Ausgestaltung dar.

Die jeweils geeigneten speziellen Tumorindikationen werden im letzten Abschnitt der Beschreibung bei der Besprechung der pharmakologischen Testbefunde erläutert.

Ebenso gehört zum erfindungsgemäßen Schutzzumfang ein Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln mit einem Gehalt an einer oder mehrerer Verbindungen gemäß Formel (I), das in dem Verarbeiten dieser Wirkstoffe zusammen mit jeweils geeigneten, pharmazeutisch annehmbaren Träger- und Hilfsstoffen zur fertigen Arzneiform besteht.

Je nach in Betracht kommender medizinischer Indikation wird die jeweils zweckmäßige Arzneiform für die geeignete therapeutische Applikation ausgewählt. Als applizierbare Dosisseinheiten kommen dabei 0,001 bis 1000, 2000, 3000, 4000 oder 5000 mg, vorzugsweise 0,01 bis 100 mg, in bevorzugter Weise 1 bis 10 mg, insbesondere auch 1, 2, 5, 10, 20, 25, 30, 50, 100, 200, 300, 400, 500, 600 oder 800 mg Einzeldosierungen in Betracht.

Die Erfindung betrifft auch die Verwendung der Stoffe gemäß Formel (I) zur Behandlung bei den vorgenannten Indikationen sowie als Diagnostikum.

Zum erleichterten Verständnis der Erfindung werden im folgenden die Herstellungsverfahren für die jeweils geeigneten Arzneimittel sowie eine Reihe von Beispielen für Arzneiformen und pharmakologischen Aktivitäten beschrieben. Diese im folgenden gegebenen Beispiele wie auch die obigen Synthesebeispiele dienen zur Erläuterung der Ansprüche ohne den Schutzzumfang zu beschränken. Die Fachwelt kann im Rahmen des üblichen Könnens die Erfindung entsprechend modifizieren, ohne vom Schutzzumfang abzuweichen.

Therapeutische Darreichungsformen

Die Herstellung von Arzneimitteln mit einem Gehalt an einer oder mehreren erfindungsgemäßen Verbindungen bzw. deren Einsatz bei der erfindungsgemäßen Verwendung erfolgt in üblicher Weise anhand geläufiger pharmazeutisch-technologischer Verfahren. Dazu werden die Wirkstoffe als solche oder in Form ihrer Salze zusammen mit geeigneten, pharmazeutisch annehmbaren Hilfs- und Trägerstoffen zu den für die verschiedenen Indikationen und Applikationsorten geeigneten Arzneiformen verarbeitet. Dabei können die Arzneimittel in der Weise hergestellt werden, daß die jeweils erwünschte Freisetzungsrate, z.B. eine rasche Anflutung und/oder ein Retard- bzw. Depoteffekt erzielt werden.

Zu den wichtigsten bei der Tumorbehandlung wie auch bei anderen Indikationen **systemisch** eingesetzten Arzneimitteln gehören die Parenteralia, zu denen die Injektabilia und Infusionen gehören.

Bei der Behandlung von Tumoren werden vorzugsweise Injektabilia verabreicht. Diese werden entweder in Form von Ampullen oder auch als sog. gebrauchsfertige Injektabilia, z.B. als Fertigspritzen oder Einmalspritzen, daneben auch in Durchstechflaschen zur mehrmaligen Entnahme hergerichtet. Die Verabreichung der Injektabilia kann in Form der subkutanen (s.c.), intramuskulären (i.m.), intravenösen (i.v.) oder intrakutanen (i.c.) Applikation erfolgen. Die jeweils zweckmäßigen Injektionsformen können insbesondere als Lösungen, Kristallsuspensionen, nanopartikuläre oder kolloiddisperse Systeme, wie z.B. Hydrosole, hergestellt werden.

Die injizierbaren Zubereitungen können auch als Konzentrate hergestellt werden, welche mit wäßrigen isotonischen Verdünnungsmitteln auf die gewünschte Wirkstoffdosierung eingestellt werden können. Weiterhin können sie auch als Pulver, wie z.B. Lyophilisate, hergestellt werden, die dann vorzugsweise unmittelbar vor der Applikation mit geeigneten Verdünnungsmitteln aufgelöst oder dispergiert werden. Die Infusionen lassen sich ebenfalls in Form von isotonischen Lösungen, Fettemulsionen, Liposomenzubereitungen, Mikroemulsionen, Flüssigkeiten auf Basis von Mischmizellen, z.B. auf Basis von Phospholipiden, zube-

reiten. Wie Injektabilia können auch Infusionszubereitungen in Form von Konzentraten zum Verdünnen zubereitet werden. Die injizierbaren Zubereitungen können auch in Form von Dauerinfusionen sowohl in der stationären als auch in der ambulanten Therapie, z.B. in Form von Minipumpen, appliziert werden.

Den parenteralen Arzneiformen können beispielsweise Albumin, Plasmaexpander, oberflächenaktive Stoffe, organische Lösungsmittel, pH-beeinflussende Stoffe, komplexbildende Stoffe oder polymere Stoffe, insbesondere als Substanzen zur Beeinflussung der Adsorption des Wirkstoffes an Protein oder Polymeren oder auch mit dem Ziel hinzugefügt werden, die Adsorption des Wirkstoffes an Materialien, wie Injektionsbestecke oder Verpackungsmittel, beispielsweise Kunststoff oder Glas, zu verringern.

Die Wirkstoffe können in den Parenteralia an Nanopartikel gebunden sein, beispielsweise an feinstverteilte Partikel auf Basis von Poly(meth)acrylaten, Polylactaten, Polyglycolaten, Polyaminsäuren oder Polyetherurethanen. Die parenteralen Zubereitungen können auch als Depotpräparate modifiziert sein, z.B. aufbauend auf dem multiple unit Prinzip, wenn die Wirkstoffe in feinst verteilter bzw. dispergierter, suspendierter Form oder als Kristallsuspension eingearbeitet sind oder aufbauend auf dem single unit Prinzip, wenn der Wirkstoff eingeschlossen ist in eine Arzneiform, z.B. eine Tablette oder ein Stäbchen, das anschließend implantiert wird. Häufig bestehen diese Implantate oder Depotarzneimittel bei single unit und multiple unit Arzneiformen aus sogenannten bioabbaubaren Polymeren, wie z.B. Polyester der Milch- und Glykolsäure, Polyetherurethanen, Polyaminosäuren, Poly(meth)acrylaten oder Polysacchariden.

Als Hilfs- und Trägerstoffe bei der Herstellung von Parenteralia kommen Aqua sterilisata, den pH-Wert beeinflussende Substanzen, wie z.B. organische und anorganische Säuren und Basen sowie deren Salze, Puffersubstanzen zur Einstellung des pH-Wertes, Isotonisierungsmittel, wie z.B. Natriumchlorid, Natriumhydrogencarbonat, Glucose und Fructose, Tenside bzw. oberflächenaktive Substanzen und Emulgatoren, wie z.B. Partialfettsäureester des Polyoxyethylensorbitans (Tween[®]) oder z.B. Fettsäureester des Polyoxyethylens (Cremophor[®]), fette Öle,

wie z.B. Erdnußöl, Sojabohnenöl und Rizinusöl, synthetische Fettsäureester, wie z.B. Ethyloleat, Isopropylmyristat und Neutralöl (Miglyol®), sowie polymere Hilfsstoffe wie z.B. Gelatine, Dextran, Polyvinylpyrrolidon, von die Löslichkeit erhöhenden Zusätzen organischer Lösungsmittel wie z.B. Propylenglycol, Ethanol, N,N-Dimethylacetamid, Propylenglycol oder komplexbildender Stoffe, wie z.B. Citraten und Harnstoff, Konservierungsmittel, wie z.B. Benzoessäurehydroxypropyl- und -methylester, Benzylalkohol, Antioxidantien, wie z.B. Natriumsulfit und Stabilisatoren, wie z.B. EDTA, in Betracht.

Bei Suspensionen erfolgt ein Zusatz von Verdickungsmitteln zum Verhindern des Absetzens der Wirkstoffe von Tensiden und Peptisatoren, um die Aufschüttelbarkeit des Sediments zu sichern, oder von Komplexbildnern wie EDTA. Es lassen sich auch mit verschiedenen Polymeren Wirkstoffkomplexe erzielen, beispielsweise mit Polyethylenglykolen, Polystyrol, Carboxymethylcellulose, Pluronic® oder Polyethylenglykolsorbitanfettsäureestern. Der Wirkstoff läßt sich auch in Form von Einschlußverbindungen, z.B. mit Cyclodextrinen, in flüssige Zubereitungen inkorporieren. Als weitere Hilfsstoffe kommen auch Dispergiermittel in Betracht. Zur Herstellung von Lyophilisaten werden Gerüstbildner, wie z.B. Mannit, Dextran, Saccharose, Humanalbumin, Lactose, PVP oder Gelatinesorten verwendet.

Soweit die Wirkstoffe nicht in Form der Base in die flüssigen Arzneizubereitungen eingearbeitet werden, lassen sie sich in Form ihrer Säureadditionssalze, Hydrate oder Solvate in den Parenteralia einsetzen.

Eine weitere systemische Applikationsform von Bedeutung ist die perorale Verabreichung als Tabletten, Hart- oder Weichgelatinekapseln, Dragees, Pulver, Pellets, Mikrokapseln, Oblongkomprimat, Granulate, Kautabletten, Lutschpastillen, Kaugummi oder Sachets. Diese festen peroral verabreichbaren Formen lassen sich auch als Retard- bzw. Depotsysteme herrichten. Dazu zählen Arzneimitteln mit einem Gehalt an einem oder mehreren mikronisierten Wirkstoffen, Diffusions- und Erosionsformen auf Matrixbasis, z.B. unter Verwendung von Fetten, wachsartigen und/oder polymeren Stoffen, oder sog. Reservoirsysteme. Als Retardiermittel bzw. Mittel zur gesteuerten Freisetzung kommen film-

oder matrixbildende Substanzen, wie z.B. Ethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Poly(meth)acrylatderivate (z.B. Eudragit®), Hydroxypropylmethylcellulosephthalat sowohl in organischen Lösungen als auch in Form wäßriger Dispersionen in Frage. In diesem Zusammenhang sind auch sogenannte bioadhäsive Präparate zu nennen, bei denen die erhöhte Verweilzeit im Körper durch intensiven Kontakt mit den Körperschleimhäuten erreicht wird. Ein Beispiel eines bioadhäsiven Polymers ist z.B. die Gruppe der Carbomere®.

Zur sublingualen Applikation sind insbesondere Komprimata, wie z.B. nicht-zerfallende Tabletten in Oblongform geeigneter Größe mit langsamer Wirkstofffreigabe geeignet. Zum Zwecke einer gezielten Freisetzung der Wirkstoffe in den verschiedenen Abschnitten des Gastrointestinaltraktes lassen sich Mischungen aus an den verschiedenen Orten freisetzbenden Pellets, z.B. Gemische aus magensaftlöslichen und dünndarmlöslichen bzw. magensaftresistenten und dickdarmlöslichen einsetzen. Dasselbe Ziel der Freisetzung an verschiedenen Abschnitten des Gastrointestinaltraktes läßt sich auch durch entsprechend hergestellte Manteltabletten mit Kern konzipieren, wobei der Mantel den Wirkstoff im Magensaft schnell freisetzt und der Kern den Wirkstoff im Dünndarmmilieu allmählich freigibt. Das Ziel einer gesteuerten Freisetzung an verschiedenen Abschnitten des Gastrointestinaltraktes läßt sich auch durch Mehrschichttabletten erreichen. Die Pelletgemische mit unterschiedlich freigesetztem Wirkstoff lassen sich in Hartgelatine kapseln abfüllen.

Als weitere Hilfsstoffe zur Herstellung von Komprimaten, wie z.B. Tabletten oder Hart- und Weichgelatine kapseln sowie Dragees und Granulaten werden beispielsweise Gegenklebe- und Schmier- und Trennmittel, Dispergiermittel, wie z.B. röntgenamorphes Siliziumdioxid, Sprengmittel, wie z.B. verschiedene Stärkearten, PVP, Celluloseester als Granulier- oder Retardiermittel, wie z.B. wachsartige und/oder polymere Stoffe auf Eudragit®, Cellulose- oder Cremophor®-Basis eingesetzt.

Antioxidantia, Süßungsmittel, wie z.B. Saccharose, Xylit oder Mannit, Geschmackskorrigenzien, Aromastoffe, Konservierungsmittel, Farbstoffe, Puffersubstanzen, Direkttablettiermittel, wie z.B. mikrokristalline Cellulose, Stärke und Stärkehydrolysate

(z.B. Celutab[®]), Milchzucker, Polyethylenglykole, Polyvinylpyrrolidon und Dicalciumphosphat, Gleitmittel, Füllstoffe, wie z.B. Lactose oder Stärke, Bindemittel in Form von Lactose, Stärkearten, wie z.B. Weizen- oder Mais- bzw. Reisstärke, Cellulosederivate, wie z.B. Methylcellulose, Hydroxypropylcellulose oder Kieselerde, Talkum, Stearate, wie z.B. Magnesiumstearat, Aluminiumstearat, Calciumstearat, Talk, silikonisierter Talk, Stearinsäure, Cetylalkohol oder hydrierte Fette usw. können ebenfalls eingesetzt werden.

In diesem Zusammenhang wären auch orale therapeutische Systeme, insbesondere aufbauend auf osmotischen Prinzipien, wie z.B. GIT (gastrointestinales therapeutisches System) oder OROS (orales osmotisches System) zu erwähnen.

Zu den peroral verabreichbaren Komprimaten zählen auch Brausetabletten oder Tabs, welche beide rasch in Wasser lösliche oder suspendierbare und sofort trinkbare Instantarzneiformen darstellen.

Zu den peroral verabreichbaren Formen zählen auch Lösungen, z.B. Tropfen, Säfte und Suspensionen, die nach den obenstehend angegebenen Verfahren hergestellt werden und zur Erhöhung der Stabilität noch Konservierungsmittel und gegebenenfalls aus Gründen der erleichterten Einnahme noch Aromastoffe und zur besseren Unterscheidbarkeit Farbstoffe sowie Antioxidantia und/oder Vitamine und Süßstoffe, wie Zucker oder künstliche Süßungsmittel enthalten können. Dies gilt auch für Trockensäfte, die vor der Einnahme mit Wasser zubereitet werden. Zur Herstellung flüssig einzunehmender Formen wären auch Ionenaustauscherharze in Verbindung mit einem oder mehreren Wirkstoffen zu erwähnen.

Eine spezielle Abgabeform besteht in der Herrichtung von sog. Schwimmarzneiformen, beispielsweise auf Basis von Tabletten oder Pellets, die nach Kontakt mit Körperflüssigkeiten Gase entwickeln und deshalb an der Oberfläche der Magenflüssigkeit schwimmen. Weiterhin können auch sogenannte elektronisch gesteuerte Abgabesysteme formuliert werden, bei denen die Wirkstoffabgabe über externe elektronische Impulse gezielt auf die individuellen Bedürfnisse eingestellt werden können.

- 100 -

Eine weitere Gruppe systemisch verabreichbarer und gegebenenfalls auch topisch wirksamer Arzneiformen stellen rektal applizierbare Arzneimittel dar. Dazu zählen die Suppositorien und Klistierzubereitungen. Die Klistierzubereitungen können auf Basis von Tabletten mit wäßrigen Lösungsmitteln zum Herstellen dieser Verabreichungsform hergerichtet werden. Auf der Grundlage von Gelatine oder anderen Trägerstoffen lassen sich auch Rektalkapseln bereitstellen.

Als Suppositoriengrundlagen kommen Hartfette, wie z.B. Witepsol[®], Massa Estarinum[®], Novata[®], Kokosfett, Glycerin/Gelatine-Massen, Glycerin/Seifen-Gele und Polyethylenglykole in Betracht.

Für die Langzeitapplikation mit einer systemischen Wirkstoffabgabe bis zu mehreren Wochen sind Implantatpreßlinge geeignet, die vorzugsweise auf Basis sog. bioabbaubarer Polymere formuliert sind.

Als weitere wichtige Gruppe der systemisch wirksamen Arzneimittel sind noch transdermale Systeme hervorzuheben, die sich wie die obenstehend genannten rektalen Formen durch die Umgehung des Leberkreislaufs bzw. des Lebermetabolismus auszeichnen. Als transdermale Systeme lassen sich insbesondere Pflaster herstellen, die auf Basis verschiedener Schichten und/oder Mischungen geeigneter Hilfs- und Trägerstoffe den Wirkstoff in gesteuerter Weise über längere oder kürzere Zeiträume abzugeben vermögen. Bei der Herstellung derartiger transdermaler Systeme kommen zum Zwecke einer verbesserten und/oder beschleunigten Penetration die Membrandurchdringung erhöhende Substanzen bzw. Permeationspromotoren, wie z.B. Ölsäure, Azone[®], Adipinsäurederivate, Ethanol, Harnstoff, Propylenglykol neben geeigneten Hilfs- und Trägerstoffen wie Lösungsmitteln, polymeren Bestandteilen, z.B. auf Basis von Eudragit[®], in Betracht.

Als **topisch**, **lokal** oder **regional** verabreichbare Arzneimittel kommen als spezielle Zubereitungen die folgenden in Betracht: vaginal oder genital applizierbare Emulsionen, Cremes, Schaumtabletten, Depotimplantate, Ovula oder transurethral verabreichbare Instillationslösungen. Für die ophthalmologischen

Applikationen eignen sich streng sterile Augensalben, Lösungen bzw. Tropfen oder Cremes und Emulsionen.

In gleicher Weise können für die Applikation am Ohr entsprechende otologische Tropfen, Salben oder Cremes vorgesehen werden. Für die beiden vorstehend genannten Applikationen ist auch die Verabreichung von halbfesten Zubereitungen, wie z.B. Geler auf Basis von Carbopol[®]-Typen oder anderen Polymerverbindungen, wie z.B. Polyvinylpyrrolidon und Cellulosederivaten möglich.

Zur herkömmlichen Applikation auf der Haut oder Schleimhaut lassen sich übliche Emulsionen, Gele, Salben, Cremes oder mischphasige bzw. amphiphile Emulsionssysteme (Öl/Wasser-Wasser/Öl-Mischphase) sowie Liposomen und Transfersomen anführen. Als Hilfs- bzw. Trägerstoffe eignet sich beispielsweise Natriumalginat als Gelbildner zur Herstellung einer geeigneten Grundlage oder Cellulosederivate, wie z.B. Guar- oder Xanthangummi, anorganische Gelbildner, wie z.B. Aluminiumhydroxide oder Bentonite (sog. thixotrope Gelbilder), Polyacrylsäurederivate, wie z.B. Carbopol[®], Polyvinylpyrrolidon, mikrokristalline Cellulose oder Carboxymethylcellulose. Weiterhin kommen amphiphile nieder- und höhermolekulare Verbindungen sowie Phospholipide in Betracht. Die Gele können entweder als Hydrogele auf Wasserbasis oder als hydrophobe Organogele, beispielsweise auf Basis von Gemischen nieder- und hochmolekularer Paraffinkohlenwasserstoffe und Vaseline vorliegen.

Als Emulgatoren lassen sich anionische, kationische oder neutrale Tenside, beispielsweise Alkaliseifen, Metallseifen, Aminseifen, sulfurierte und sulfonierte Verbindungen, Invertseifen, hohe Fettalkohole, Partialfettsäureester des Sorbitans und Polyoxyethylensorbitans, z.B. Lanette-Typen, Wollwachs, Lanolin oder andere synthetische Produkte zur Herstellung der Öl/Wasser- und/oder Wasser/Öl-Emulsionen einsetzen.

Die hydrophilen Organogele können beispielsweise auf Basis hochmolekularer Polyethylenglykole zubereitet werden. Diese gelartigen Formen sind abwaschbar. Als Lipide in Form fett- und/oder öl- und/oder wachsartiger Komponenten zur Herstellung der Salben, Cremes oder Emulsionen werden Vaseline, natürliche

oder synthetische Wachse, Fettsäuren, Fettalkohole, Fettsäureester, z.B. als Mono-, Di- oder -Triglyceride, Paraffinöl oder vegetabilische Öle, gehärtetes Rizinusöl oder Kokosöl, Schweinefett, synthetische Fette, z.B. auf Capryl-, Caprin-, Laurin- und Stearinsäurebasis wie z.B. Softisan[®] oder Triglyceridgemischen wie Miglyol[®] eingesetzt.

Zur Einstellung des pH-Wertes können osmotisch wirksame Säuren und Laugen, z.B. Salzsäure, Citronensäure, Natronlauge, Kalilauge, Natriumhydrogencarbonat, ferner Puffersysteme, wie z.B. Citrat, Phosphat, Tris-Puffer oder Triethanolamin verwendet werden.

Zur Erhöhung der Stabilität können noch Konservierungsmittel, wie z.B. Methyl- oder Propylbenzoat (Parabene) oder Sorbinsäure hinzugesetzt werden.

Als weitere topisch applizierbare Formen lassen sich Pasten, Puder oder Lösungen erwähnen. Die Pasten enthalten als konsistenzgebende Grundlagen oft lipophile und hydrophile Hilfsstoffe mit sehr hohem Feststoffanteil.

Die Puder oder topisch applizierbare Pulver können zur Erhöhung der Dispersität sowie des Fließ- und Gleitvermögens sowie zur Verhinderung von Agglomeraten, z.B. Stärkearten, wie Weizen- oder Reisstärke, röntgenamorphes Siliziumdioxid oder Kieselerden, die auch als Verdünnungsmittel dienen, enthalten.

Als nasale Applikationsformen dienen Nasentropfen oder Nasensprays. In diesem Zusammenhang können auch Vernebler oder Nasencreme oder -salbe zur Verwendung gelangen.

Nasenspray oder Trockenpulverzubereitungen sowie Dosieraerosole eignen sich darüber hinaus auch zur systemischen Verabreichung der Wirkstoffe.

Diese Druck- bzw. Dosieraerosole und Trockenpulverzubereitungen können inhaliert bzw. insuffliert werden. Derartige Verabreichungsformen haben auch für die direkte, regionale Applikation in der Lunge oder Bronchien und Kehlkopf bzw. für die lokale Applikation eine gewisse Bedeutung erlangt. Dabei können die

Trockenpulverzusammensetzungen beispielsweise als Wirkstoff-Softpellets, als Wirkstoff-Pulvermischung mit geeigneten Trägerstoffen, wie z.B. Lactose und/oder Glukose formuliert werden. Für die Inhalation oder Insufflation eignen sich übliche Applikatoren, die sich zur Behandlung des Nasen-, Mund- und/oder Rachenraums eignen. Die Wirkstoffe lassen sich auch mittels eines Ultraschallvernebelungsgerätes applizieren. Als Treibgase für Aerosol-Sprühformulierungen bzw. Dosieraerosole eignen sich z.B. Tetrafluorethan oder HFC 134a und/oder Heptafluorpropan oder HFC 227, wobei nichtfluorierte Kohlenwasserstoffe oder andere bei Normaldruck und Raumtemperatur gasförmige Treibmittel, wie z.B. Propan, Butan oder Dimethylether bevorzugt sein können. Anstelle der Dosieraerosole lassen sich auch treibgasfreie, manuelle Pumpsysteme verwenden.

Zweckmäßigerweise können die Treibgasaerosole auch oberflächenaktive Hilfsstoffe enthalten, wie z.B. Isopropylmyristat, Polyoxyethylensorbitanfettsäureester, Sorbitantrioleat, Lecithine oder Sojalecithin.

Für die regionale Applikation in situ sind z.B. Lösungen zur Instillation, beispielsweise zur transurethralen Verabreichung bei Blasen Tumoren oder Genitaltumoren, oder zur Perfusion bei Lebertumoren oder anderen Organcarcinomen geeignet.

Die jeweils geeigneten Arzneiformen lassen sich in Einklang mit den Rezepturvorschriften und Verfahrensweisen auf der Basis pharmazeutisch-physikalischer Grundlagen, wie sie beispielsweise in den folgenden Handbüchern beschrieben und in den vorliegenden Erfindungsgegenstand im Hinblick auf die Herstellung der jeweils geeigneten Arzneimittel eingeschlossen sind:

Physical Pharmacy (A.N. Martin, J. Swarbrick, A. Cammarata), 2nd Ed., Philadelphia Pennsylvania, (1970), dt. Ausgabe: Physikalische Pharmazie, (1987), 3. Auflage, Stuttgart;

R. Voigt, M. Bornschein, Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie, Verlag Chemie, Weinheim, (1984), 5. Auflage;

- 157 -
P.H. List, Arzneiformenlehre, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, (1985), 4. Auflage;

H. Sucker, P. Fuchs, P. Speiser, Pharmazeutische Technologie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York, (1991), 2. Auflage;

A.T. Florence, D. Attwood, Physicochemical Principles of Pharmacy, The Maximillan Press Ltd., Hongkong, (1981);

L.A. Trissel, Handbook on Injectable Drugs, American Society of Hospital Pharmacists, (1994), 8. Auflage;

Y.W. Chien, Transdermal Controlled Systemic Medications, Marcel Dekker Inc., New York - Basel, (1987);

K.E. Avis, L. Lachmann, H.A. Liebermann, Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Volum 2, Marcel Dekker Inc., New York - Basel, (1986);

B.W. Müller, Controlled Drug Delivery, Paperback APV, Band 17, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, (1987);

H. Asch, D. Essig, P.C. Schmidt, Technologie von Salben, Suspensionen und Emulsionen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, (1984);

H.A. Liebermann, L. Lachman, J.B. Schwartz, Pharmaceutical Dosage forms: Tablets, Volume 1, Marcel Dekker Inc. New York, 2. Auflage (1989);

D. Chulin, M. Deleuil, Y. Pourcelot, Powder Technology and Pharmaceutical Processes, in J.C. Williams, T. Allen, Handbook of Powder Technology, Elsevier Amsterdam - London - New York - Tokyo, (1994);

J.T. Carstensen, Pharmaceutical Principles of Solid Dosage Forms, Technomic Publishing Co., Inc., Lancaster - Basel, (1993).

1. Injektionstherapeutika**a) Parenterale Lösung**

| | |
|--|----------------|
| erfindungsgemäßer bzw. erfindungsgemäß | |
| verwendeter Wirkstoff | 5,000 g |
| Natriumhydrogenphosphat | 5,000 g |
| Natriumtartrat | 12,000 g |
| Benzylalkohol | 7,500 g |
| Wasser für Injektionszwecke | ad 1000,000 ml |

Die Lösung wird nach dem üblichen Verfahren hergestellt, sterilisiert und in 10 ml-Ampullen abgefüllt. Eine Ampulle enthält 50 mg der erfindungsgemäßen Verbindung.

b) Parenterale Lösung

| | |
|--|----------------|
| erfindungsgemäßer bzw. erfindungsgemäß | |
| verwendeter Wirkstoff | 1,000 g |
| Salzsäure verdünnt | 5,000 g |
| Natriumchlorid | 6,000 g |
| Wasser für Injektionszwecke | ad 1000,000 ml |

Die Lösung wird nach einem üblichen Verfahren durch Rühren hergestellt; durch Säurezugabe wird die Arzneiform auf einen geeigneten pH-Wert eingestellt und anschließend in 100 ml Vials abgefüllt und sterilisiert. Ein Vial enthält 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung.

c) Parenterale Dispersion

| | |
|--|----------------|
| erfindungsgemäßer bzw. erfindungsgemäß | |
| verwendeter Wirkstoff | 10,000 g |
| Sojalecithin | 20,000 g |
| gesättigte Triglyceride | 100,000 g |
| Natriumhydroxid | 7,650 g |
| Wasser für Injektionszwecke | ad 1000,000 ml |

gelöst und zu der Dispersion hinzugegeben. Das ganze wird sterilisiert und anschließend in Ampullen mit 2 ml Inhalt abgefüllt. Eine Ampulle enthält 50 mg Wirkstoff.

f) Parenterale Perfusionslösung

Die unter dem Beispiel b) genannte Lösung läßt sich auch zur Perfusion von beispielsweise der Leber einsetzen.

Bei Bedarf lassen sich anstelle von Ampullen mit Injektionslösung auch sogenannte Durchstechflaschen (Vials), die gegebenenfalls auch konserviert sein können, und Infusionslösungen mit einem Gehalt an einem oder mehreren erfindungsgemäßen Wirkstoffen in üblicher Weise unter Zusatz von Puffersubstanzen zur Einstellung des physiologischen pH-Wertes bzw. der Isotonie bzw. eines für die Arzneiformung bestmöglich geeigneten pH-Wertes (Euhydrie) und gegebenenfalls weiteren erforderlichen Nährstoffen, Vitaminen, Aminosäuren, Stabilisatoren und anderen notwendigen Hilfsstoffen, eventuell in Kombination mit weiteren für die genannten Indikationen geeigneten Arzneistoffen bereitstellen.

2. Feste, peroral verabreichbare Arzneimittel

a) Tabletten

Erfindungsgemäßer bzw. erfindungsgemäß

| | |
|------------------------------|----------|
| verwendeter Wirkstoff | 10.000 g |
| Lactose | 5.200 g |
| Stärke, löslich | 1.800 g |
| Hydroxypropylmethylcellulose | 900 g |
| Magnesiumstearat | 100 g |

Die obenstehenden Bestandteile werden miteinander vermischt und in konventioneller Weise kompaktiert, wobei ein Tablettengewicht von 180 mg eingestellt wird. Jede Tablette enthält 100 mg

Wirkstoff. Gewünschtenfalls werden die so erhaltenen Tabletten dragiert und mit einem Filmüberzug versehen bzw. enterisch gecoatet.

b) Drageekerne

| | |
|---|----------|
| Erfindungsgemäßer bzw. erfindungsgemäß verwendeter Wirkstoff | 10.000 g |
| hoch(röntgen)disperses Siliziumdioxid | 500 g |
| Maisstärke | 2.250 g |
| Stearinsäure | 350 g |
| Ethanol | 3,0 l |
| Gelatine | 900 g |
| gereinigtes Wasser | 10,0 l |
| Talkum | 300 g |
| Magnesiumstearat | 180 g |

Aus diesen Bestandteilen wird ein Granulat hergestellt, das zu den gewünschten Drageekernen verpreßt wird. Jeder Kern enthält 50 mg Wirkstoff. Die Kerne lassen sich in herkömmlicher Weise zu Dragées verarbeiten. Gewünschtenfalls kann auch ein magensaftresistenter oder retardierender Filmüberzug in bekannter Weise aufgebracht werden.

c) Trinksuspension in Ampullen

| | |
|---|--------------|
| Erfindungsgemäßer bzw. erfindungsgemäß verwendeter Wirkstoff | 0,050 g |
| Glycerin | 0,500 g |
| Sorbit, 70%ige Lösung | 0,500 g |
| Natriumsaccharinat | 0,010 g |
| Methyl-p-hydroxybenzoat | 0,040 g |
| Aromatisierungsmittel | q.s. |
| steriles Wasser | q.s. ad 5 ml |

Die vorstehend genannten Bestandteile werden in üblicher Weise zu einer Suspension vermischt und in geeignete Trinkampullen von 5 ml Inhalt abgefüllt.

d) Schwerlösliche Sublingualtablette

| | |
|--|-----------------|
| Erfindungsgemäßer bzw. erfindungsgemäß | |
| verwendeter Wirkstoff | 0,030 g |
| Milchzucker | 0,100 g |
| Stearinsäure | 0,004 g |
| Talkum purum | 0,015 g |
| Süßungsmittel | q.s. |
| Aromatisierungsmittel | q.s. |
| Reisstärke | q.s. ad 0,500 g |

Der Wirkstoff wird zusammen mit den Hilfsstoffen unter hohem Druck zu Sublingualtabletten, günstigerweise in Oblongform, kompaktiert.

e) Weichgelatine kapsel

| | |
|---|-----------------|
| Erfindungsgemäßer bzw. erfindungsgemäß | |
| verwendeter Wirkstoff | 0,050 g |
| Fettsäureglyceridgemisch (Miglyole [®]) | q.s. ad 0,500 g |

Der Wirkstoff wird zusammen mit dem flüssigen Trägergemisch angeteigt und zusammen mit weiteren für die Verkapselung geeigneten Hilfsstoffen vermischt und in elastische Weichgelatine kapseln abgefüllt, die versiegelt werden.

f) Hartgelatine kapsel

| | |
|--|---------|
| Erfindungsgemäßer bzw. erfindungsgemäß | |
| verwendeter Wirkstoff | 0,150 g |
| mikrokristalline Cellulose | 0,100 g |
| Hydroxypropylmethylcellulose | 0,030 g |
| Mannit | 0,100 g |
| Ehtylcellulose | 0,050 g |
| Triethylcitrat | 0,010 g |

Der Wirkstoff wird zusammen mit den Hilfsstoffen mikrokristalline Cellulose, Hydroxypropylmethylcellulose und Mannit gemischt, mit Granulierflüssigkeit befeuchtet und zu Pellets geformt. Diese werden anschließend in einer Wirbelschichtappara-

tur mit einer Lösung aus Ethylcellulose und Triethylcitrat in organischen Lösungsmitteln umhüllt. Eine Hartgelatine kapsel enthält 150 mg Wirkstoff.

3. Topisch verabreichbare Arzneiformen

a) Hydrophile Salbe

Erfindungsgemäßer bzw. erfindungsgemäß

| | |
|-----------------------------------|-------------------|
| verwendeter Wirkstoff | 0,500 g |
| Eucerinum [®] anhydricum | 60,000 g |
| mikrokristallines Wachs | 15,000 g |
| Vaselinöl | q.s. ad 100,000 g |

Die vorstehend genannten Hilfsstoffe werden geschmolzen und zusammen mit dem Wirkstoff zu einer Salbe in herkömmlicher Weise verarbeitet.

b) Lipophile Salbe

Erfindungsgemäßer bzw. erfindungsgemäß

| | |
|-----------------------|----------------|
| verwendeter Wirkstoff | 10,000 g |
| Propylenglykol | 50,000 g |
| Paraffin flüssig | 100,000 g |
| Paraffinwachs | 100,000 g |
| Vaseline | ad 1000,000 ml |

Der erfindungsgemäße bzw. erfindungsgemäß verwendete Wirkstoff wird in Propylenglykol bei ca. 60°C gelöst. Gleichzeitig werden die lipophilen Bestandteile bei 60-70°C aufgeschmolzen und anschließend mit der Wirkstofflösung vereint. Die Salbe wird zunächst bei 60-70°C emulgiert, anschließend auf 35-40°C unter ständigem Emulgieren abgekühlt und dann in 10 g Tuben abgefüllt. Eine Tube enthält 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung.

4. Inhalationstherapeutika

Weiterer Gegenstand ist eine pharmazeutische Zubereitung, die dadurch gekennzeichnet ist, daß sie einen erfindungsgemäßen bzw. erfindungsgemäß verwendeten Wirkstoff als Base oder ein physiologisch annehmbares Salz davon zusammen mit zur Verabreichung mittels Inhalation geeigneten und dafür üblichen Trägern und/oder Verdünnungsmitteln enthält.

In diesem Zusammenhang besonders geeignete physiologisch annehmbare Salze der Wirkstoffe sind, wie im Syntheseteil bereits erläutert, von anorganischen oder organischen Säuren abgeleitete Säureadditionssalze, wie z.B. insbesondere Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat, Phosphat, Maleat, Tartrat, Citrat, Benzoat, 4-Methoxybenzoat, 2- oder 4-Hydroxybenzoat, 4-Chlorbenzoat, p-Toluolsulfonat, Methanosulfonat, Ascorbat, Salicylat, Acetat, Formiat, Succinat, Lactat, Glutarat, Gluconat oder das Tricarballylat.

Die Verabreichung der erfindungsgemäßen bzw. erfindungsgemäß verwendeten Wirkstoffe mittels Inhalation erfolgt erfindungsgemäß auf konventionellen, für derartige Verabreichungen üblichen Wegen, z.B. in Form eines handelsüblichen Dosieraerosols oder in Kombination mit einem Spacer. Beim Dosieraerosol wird ein Dosierventil mitgeliefert, mit dessen Hilfe eine dosierte Menge der Zusammensetzung verabreicht wird. Zum Versprühen vorgesehene Zusammensetzungen können beispielsweise als wäßrige Lösungen oder Suspensionen formuliert und mittels eines Zerstäubers verabreicht werden. Aerosol-Sprühformulierungen, bei denen die Wirkstoffe entweder mit einem oder zwei Stabilisatoren in einem Treibmittel als Träger und/oder Verdünner suspensiert werden, z.B. Tetrafluorethan oder HFC 134a und/oder Heptafluorpropan oder HFC 227 können ebenfalls verwendet werden, wobei jedoch nichtfluorierte Kohlenwasserstoffe oder andere bei Normaldruck und Raumtemperatur gasförmige Treibmittel, wie Propan, Butan oder Dimethylether, bevorzugt sein können. Dabei können auch treibgasfreie manuelle Pumpsysteme oder, wie untenstehend beschrieben, Trockenpulversysteme zum Einsatz gelangen.

Zweckmäßigerweise können die Treibgasaerosole auch oberflächenaktive Hilfsstoffe enthalten, wie z.B. Isopropylmyristat, Polyoxyethylensorbitanfettsäureester, Sorbitantrioleat, Lecithine, Ölsäure.

Zur Verabreichung mittels Inhalation bzw. Insufflation können die Arzneimittel mit einem Gehalt an erfindungsgemäßen Stoffen auch in Form von Trockenpulver-Zusammensetzungen formuliert werden, z.B. als Wirkstoff-Softpellets oder als Wirkstoff-Pulvermischung mit einem geeigneten Trägerstoff, wie z.B. Lactose und/oder Glucose. Die Pulverzusammensetzungen können als Einmaldosis oder als Mehrfachdosis formuliert und verabreicht werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden vorzugsweise mittels eines Dosieraerosols oder in Form einer Trockenpulver-Dosierformulierung verabreicht, wobei letztere als Trägersubstanz vorzugsweise Glucose und/oder Lactose enthalten.

Als Applikatoren zur Inhalation der einen oder mehrere der erfindungsgemäßen bzw. erfindungsgemäß verwendeten Wirkstoff enthaltenden pharmazeutischen Zubereitungen eignen sich im allgemeinen alle Applikatoren, die sich für Dosieraerosole oder eine Trockenpulver-Dosierformulierung eignen, wie z.B. für den Nasen-, Mund- und/oder Rachenraum übliche Applikatoren, oder auch unter einem Treibgas zur Abgabe eines Sprays (als Dosieraerosol oder Trockenpulver-Dosierformulierung) stehende Geräte, wie sie ebenfalls für Inhalationen im Nasen-, Mund- und/oder Rachenraum Verwendung finden.

Eine weitere Ausführungsform kann auch darin bestehen, daß man eine wäßrige Lösung der erfindungsgemäßen bzw. erfindungsgemäß verwendeten Wirkstoffe, die gegebenenfalls noch weitere Wirkstoffe und/oder Additive enthält, mittels eines Ultraschallverneblers appliziert.

Dosieraerosol a)

| | Soll pro Hub | Pro Aerosol Gew.-% |
|-----------------------------|--------------|--------------------|
| erfindungsgemäßer Wirkstoff | 0,500 mg | 0,66 |
| Stabilisator | 0,075 mg | 0,10 |
| HFC 134a | 75,500 mg | 99,24 |

Dosieraerosol b)

| | Soll pro Hub | Pro Aerosol Gew.-% |
|-----------------------------|--------------|--------------------|
| erfindungsgemäßer Wirkstoff | 0,250 mg | 0,32 |
| Stabilisator | 0,038 mg | 0,05 |
| HFC 227 | 79,180 mg | 99,63 |

In den Beispielen a) und b) wird der mikronisierte Wirkstoff nach vorheriger Dispersion in einer geringen Menge Stabilisator in ein Suspensionsgefäß gegeben, in dem sich die Bulkmenge der Treibgaslösung befindet. Die entsprechende Suspension wird mittels eines geeigneten Rührsystems (z.B. Hochleistungsmischer oder Ultraschall-Mischer) so lange dispergiert, bis eine ultrafeine Dispersion entsteht. Die Suspension wird dann kontinuierlich in einer für kalte Treibmittel- oder Druckfüllungen geeignete Abfüllvorrichtung in Fluß gehalten. Alternativ kann die Suspension auch in einer geeigneten gekühlten Stabilisatorlösung in HFC 134a/227 hergestellt werden.

Die folgenden Beispiele c) bis d) beschreiben die Zusammensetzung und Herstellung von Dosier-Trockenpulverformulierungen.

c) Dosier-Trockenpulverformulierung

| | mg/Dosis |
|--|----------|
| erfindungsgemäßer bzw. erfindungsgemäß verwendeter Wirkstoff | 0,500 mg |

d) Trockenpulver-Dosierformulierung

mg/Dosis

erfindungsgemäßer bzw. erfindungsgemäß

verwendeter Wirkstoff

0,500 mg

Lactose Ph.Eur.

bis zu

2,5 mg oder

bis zu

5,0 mg

e) Trockenpulver-Dosierformulierung

mg/Dosis

erfindungsgemäßer bzw. erfindungsgemäß

verwendeter Wirkstoff

0,250 mg

Lactose Ph.Eur.

bis zu

2,5 mg oder

bis zu

5,0 mg

Im Beispiel c) wird der Wirkstoff nach Mikronisierung unter Zugabe von Wasserdampf als Pellets mit einem MMAD zwischen 0,1 und 0,3 mm Durchmesser formuliert und über einen Mehrdosen-Pulver-Applikator zur Anwendung gebracht.

In den Beispielen d) und e) wird der Wirkstoff mikronisiert, danach Bulkmaterial mit der Lactose in den angegebenen Mengen vermischt und anschließend in einen Mehrdosen-Pulverinhalator gefüllt.

In sämtlichen vorstehend aufgeführten Beispielen können der Wirkstoff oder die Arzneistoffe in Form der jeweils geeigneten pharmazeutisch annehmbaren Salze bzw. Säureadditionssalze vorliegen, soweit je nach Fall nicht die Base bevorzugt wird.

PHARMAKOLOGISCH-EXPERIMENTELLER TEIL: TESTBEISPIELE

1. Wachstumshemmung von menschlichen Tumorzellen

Die tumorwachstumshemmende Aktivität der Substanzen wurde in standardisierten *in vitro* Testsystemen an menschlichen Tumorzellen bestimmt. Die Substanzen ergaben in den Screening-Testen IC_{50} -Werte in einem Konzentrationsbereich von beispielsweise 0,1 nM bis 10 μ M.

Beispiel 1:

Von einem menschlichen Leberkarzinom abstammende HepG2 Zellen wurden in einer Dichte von 20000 Zellen/ml in „12-Well“-Plastikschalen ausgebracht. Die Kultivierung erfolgte in Richters IMEM-ZO Nährmedium mit 5% fötalem Kälberserum (FCS) in einem Brutschrank mit einem Gasgemisch von 5% CO_2 und 95% Luft bei der Temperatur von 37°C. Einen Tag nach dem Ausbringen der Zellen wurde das Kulturmedium abgesaugt und durch frisches Medium ersetzt, welches die jeweiligen Konzentrationen der Testsubstanzen enthielt. Für die einzelnen Konzentrationen und die Kontrolle ohne Testsubstanz wurden jeweils Dreifachansätze gemacht. Drei Tage nach Behandlungsbeginn wurde das Medium mit den Testverbindungen nochmals erneuert. Nach sechs Tagen Substanzinkubation wurde der Test beendet und der Proteingehalt in den einzelnen „Wells“ mit der Sulforhodamin-B-Methode bestimmt (nach P. Skehan *et al.*: *New Colorimetric Cytotoxicity Assay for Anticancer-Drug Screening*. *J. Natl. Cancer Inst.* 82: 1107-1112, 1990). Aus den Dosis-Wirkungskurven wurden die IC_{50} -Werte (definiert als diejenige Konzentration, durch welche das Zellwachstum um 50% gehemmt wurde) abgelesen und als vergleichendes Maß für die Aktivität der Testverbindungen angegeben.

Folgende Ergebnisse wurden gemäß Beispiel 1 erhalten:

| Testsubstanz Nr. | IC ₅₀ -Wert [µM] |
|------------------|-----------------------------|
| 23 | 0,05 |
| 27 | 0,04 |
| 31 | 0,008 |
| 63 | 0,008 |
| 187 | 0,2 |
| 255 | 0,5 |
| 310 | 0,08 |

Beispiel 2:

A549 Zellen, die von einem menschlichen Lungenkarzinom stammen, wurden in einer Dichte von 20 000 Zellen/ml in „12-Well“-Plastikschalen ausgebracht. Die Kultivierung erfolgte in Richters IMEM-ZO Nährmedium mit 5% fötalem Kälberserum (FCS) in einem Brutschrank mit einem Gasgemisch von 5% CO₂ und 95% Luft bei der Temperatur von 37°C. Einen Tag nach dem Ausbringen der Zellen wurde das Kulturmedium abgesaugt und durch frisches Medium ersetzt, welches die jeweiligen Konzentrationen der Testsubstanzen enthielt. Für die einzelnen Konzentrationen und die Kontrolle ohne Testsubstanz wurden jeweils Dreifachansätze gemacht. Drei Tage nach Behandlungsbeginn wurde das Medium mit den Testverbindungen nochmals erneuert. Nach vier Tagen Substanzinkubation wurde der Test beendet und der Proteingehalt in den einzelnen „Wells“ mit der Sulforhodamin-B-Methode bestimmt (nach P. Skehan et al.: *New Colorimetric Cytotoxicity Assay for Anticancer-Drug Screening*. J. Natl. Cancer Inst. 82: 1107-1112, 1990). Aus den Dosis-Wirkungskurven wurden die IC₅₀-Werte (definiert als diejenige Konzentration, durch welche das Zellwachstum um 50% gehemmt wurde) abgelesen und als vergleichendes Maß für die Aktivität der Testverbindungen angegeben.

Folgende Ergebnisse wurden gemäß Beispiel 2 erhalten:

| Testsubstanz Nr. | IC ₅₀ -Wert [µM] |
|------------------|-----------------------------|
| 3 | 8 |
| 17 | 0,03 |
| 41 | 0,05 |
| 187 | 0,4 |
| 193 | 1 |
| 214 | 0,05 |
| 247 | 2 |
| 270 | 0,2 |
| 295 | 0,3 |

Beispiel 3:

HT-29 Zellen, die von einem menschlichen Kolonkarzinom stammen, wurden in einer Dichte von 20 000 Zellen/ml in „12-Well“-Plastikschalen ausgebracht. Die Kultivierung erfolgte in Richters IMEM-ZO Nährmedium mit 5% fötalem Kälberserum (FCS) in einem Brutschrank mit einem Gasgemisch von 5% CO₂ und 95% Luft bei der Temperatur von 37°C. Einen Tag nach dem Ausbringen der Zellen wurde das Kulturmedium abgesaugt und durch frisches Medium ersetzt, welches die jeweiligen Konzentrationen der Testsubstanzen enthielt. Für die einzelnen Konzentrationen und die Kontrolle ohne Testsubstanz wurden jeweils Dreifachansätze gemacht. Drei Tage nach Behandlungsbeginn wurde das Medium mit den Testverbindungen nochmals erneuert. Nach vier Tagen Substanzinkubation wurde der Test beendet und der Proteingehalt in den einzelnen „Wells“ mit der Sulforhodamin-B-Methode bestimmt (nach P. Skehan et al.: *New Colorimetric Cytotoxicity Assay for Anticancer-Drug Screening*. *J. Natl. Cancer Inst.* 82: 1107-1112, 1990). Aus den Dosis-Wirkungskurven wurden die IC₅₀-Werte (definiert als diejenige Konzentration, durch welche das Zellwachstum um 50% gehemmt wurde) abgelesen und als vergleichendes Maß für die Aktivität der Testverbindungen angegeben.

Folgende Ergebnisse wurden gemäß Beispiel 3 erhalten:

| Testsubstanz Nr. | IC ₅₀ -Wert [µM] |
|------------------|-----------------------------|
| 17 | 0,2 |
| 41 | 0,05 |
| 23 | 0,2 |
| 207 | 0,08 |
| 270 | 0,2 |

Beispiel 4:

THP-1 Zellen, die von einer menschlichen monozytären Leukämie stammen, wurden in einer Dichte von 200 000 Zellen/ml in „96-Well“-Mikrotiterplatten mit flachem Boden ausgebracht. Die Kultivierung erfolgte in RPMI 1640 Nährmedium mit 10% fötalem Kälberserum (FCS) in einem Brutschrank mit einem Gasgemisch von 5% CO₂ und 95% Luft bei der Temperatur von 37°C. Für die einzelnen Konzentrationen und die Kontrolle ohne Testsubstanz, sowie für die Leerwerte mit Nährmedium aber ohne Zellen, wurden jeweils Dreifachansätze gemacht. Nach vier Tagen Substanzinkubation wurde in jedes einzelne „Well“ jeweils 20 µl WST-1 Reagens (Boehringer Mannheim) pipettiert. Nach 30 bis 60 Minuten Inkubation im Brutschrank bei 37°C und 5% CO₂ wurden die Lichtextinktion im ELISA-Reader bei 450 nm Wellenlänge gemessen. Die Leerwerte wurden von den übrigen Meßwerten jeweils subtrahiert. Aus den Dosis-Wirkungskurven wurden die IC₅₀-Werte (definiert als diejenige Konzentration, durch welche das Zellwachstum um 50% gehemmt wurde) abgelesen und als vergleichendes Maß für die Aktivität der Testverbindungen angegeben.

Folgende Ergebnisse wurden erhalten:

| Testsubstanz Nr. | IC ₅₀ -Wert [µM] |
|------------------|-----------------------------|
| 120 | 0,0002 |
| 225 | 0,02 |
| 268 | 0,008 |

2. Indikationen

Die Verbindungen der Formel 1 und ihre Salze ermöglichen durch ihre ausgezeichnete Hemmung des Wachstums von Tumorzellen eine therapeutische Anwendung bei malignen Erkrankungen von Menschen und Tieren. Die antineoplastische Wirkung der beschriebenen Substanzen kann zur prophylaktischen, adjuvanten, palliativen und kurativen Behandlung von soliden Tumoren, leukämischen Erkrankungen und Lymphomen, sowie zur Verringerung oder Verhinderung der Metastasenbildung bei Menschen und Tieren genützt werden. Die therapeutische Verwendung ist zum Beispiel bei folgenden Erkrankungen möglich: Gynäkologische Tumore, Ovarialkarzinom, Hodentumor, Prostatakarzinom, Hautkrebs, Nierenkrebs, Bläsentumor, Ösophaguskarzinom, Magenkrebs, Rektalkarzinom, Pankreaskarzinom, Schilddrüsenkrebs, Nebennierentumor, Leukämien und Lymphome, Morbus Hodgkin, Tumorerkrankungen des ZNS, Weichteilsarkom, Knochensarkom, benigne und maligne Mesotheliome, insbesondere aber Darmkrebs, Leberkrebs, Brustkrebs, Bronchial- und Lungenkarzinom, Melanom, akute und chronische Leukämien. Auch benigne papillomatöse Tumore könnten mit den genannten Substanzen in ihrem Wachstum eingeschränkt werden. Die breite Wirksamkeit der neuen Verbindungen wurde beispielhaft an sehr unterschiedlichen menschlichen Tumorzellen *in vitro* nach den in Punkt 1 beschriebenen Methoden getestet. Dabei wurden beispielhaft für die Verbindung Nr. 120 folgende IC₅₀-Werte erhalten:

| Zell-Linie | Ursprung | IC ₅₀ -Werte [μM] |
|------------|---------------------------|---------------------------------|
| A549 | Lungenkarzinom | 0,002 |
| HepG2 | hepatozelluläres Karzinom | 0,0005 |
| THP-1 | monozytäre Leukämie | 0,0002 |

Die Neuartigkeit der Verbindungen lassen bei der Wirksamkeit gegenüber den verschiedenen Tumorarten ein eigenständiges Wirkprofil erwarten. So können beispielsweise Tumore, die gegen

herkömmliche Zytostatika resistent sind, durchaus noch auf die neuen Substanzen ansprechen. Desweiteren sind aufgrund ihrer eigenständigen Charakteristik Kombinationen der neuen Verbindungen mit bekannten Pharmazeutika, die in der Chemotherapie verwendet werden, erfolgversprechend, sofern sich ihre Eigenschaften in geeigneter Weise ergänzen. Die Einbindung der neuen Strukturen in ein Therapieschema könnte zum Beispiel mit einer oder mehreren Substanzen aus den folgenden Klassen erfolgreich sein: Antimetabolite (z.B. Cytarabin, 5-Fluorouracil, 6-Mercaptopurin, Methotrexat), Alkylazien (z.B. Busulfan, Carmustin, Cisplatin, Carboplatin, Cyclophosphamid, Dacarbazin, Melphalan, Thiotepa), DNA-interkalierende Substanzen und Topoisomerasehemmer (z.B. Actinomycin D, Daunorubicin, Doxorubicin, Mitomycin C, Mitoxantron, Etoposid, Teniposid, Topotecan, Irinotecan), Spindelgifte (z.B. Vincristin, Navelbin, Taxol, Taxoter), hormonell aktive Wirksubstanzen (z.B. Tamoxifen, Flut-amid, Formestan, Goserelin) oder andere Zytostatika mit komplexen Wirkmechanismen (z.B. L-Asparaginase, Bleomycin, Hydroxyharnstoff). So kann zum Beispiel die Interaktion der neuen Verbindungen mit einem Resistenzmechanismus für herkömmliche Zytostatika (z.B. P-Glykoprotein, MRP, Glutathion-S-Transferase, Metallothionein) resistente Tumorzellen wieder sensitiv machen.

3. Immunsupprimierende Wirkung

Viele Antitumormittel haben nicht nur auf Tumorzellen eine zytotoxische Wirkung, sondern auch auf das Blutzellsystem. Dies führt zu einer Schwächung der Immunabwehr, die wiederum gezielt eingesetzt werden kann, um z.B. die Abstoßungsreaktion nach einer Organtransplantation zu unterdrücken. Auch eine Anwendung bei immunologischen Erkrankungen (z.B. Psoriasis, Autoimmunerkrankungen) erscheint naheliegend. Um die Möglichkeit für einen therapeutischen Einsatz bei derartigen Erkrankungen zu prüfen, wurde die Substanzwirkung auf frisch isolierte Lymphozyten wie folgt getestet:

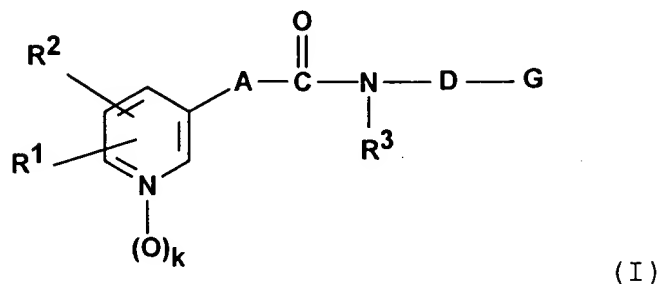
Als Lymphozytenquelle diente die Milz einer Swiss-Maus. Aus der Milzzellsuspension wurde über einen Ficollgradienten die Lymphozytenpopulation isoliert und in IMEM-ZO Kulturmedium mit 0,1% Dextran 70 000 und 2% fötalem Kälberserum aufgenommen. Die Zellen wurden in einer Dichte von ca. 500 000 Zellen/Well/ml in einer 12-Well Schale ausgesät, pro Well 1 ml doppelt konzentrierte Testsubstanzlösung zupipettiert und anschließend bei

37°C und 5% CO₂ im Brutschrank inkubiert. Nach 2 Tagen wurde pro Well ein 1 ml-Aliquot mit jeweils 5 µl der Fluoreszenzfarbstofflösungen von Propidiumiodid (8 mg/ml) und 3,3'-Dihexyloxacarboxycyaniniodid (40 µg/ml) versetzt und 3 min bei Raumtemperatur inkubiert. Anschließend wurden jeweils 10000 Zellen pro Probe am Durchflußzytometer vermessen und der prozentuale Anteil an vitalen Zellen in der Population bestimmt. Anhand der Dosiswirkungskurven wurden IC₅₀-Werte berechnet, die auch in der folgenden Tabelle zur Charakterisierung der einzelnen Substanzen herangezogen werden:

| Testsubstanz Nr. | IC ₅₀ -Wert [µM] |
|------------------|-----------------------------|
| 17 | 0,005 |
| 63 | 0,0003 |
| 120 | 0,0005 |
| 207 | 0,003 |
| 214 | 0,002 |
| 225 | 0,02 |
| 247 | 0,08 |
| 268 | 0,006 |

Die eigenständige Strukturklasse der neuen Verbindungen läßt auch eine Kombination mit bekannten Immunsuppressiva wie z.B. Cyclosporin A, Tacrolimus, Rapamycin, Azathioprin und Glukokortikoiden erfolgversprechend erscheinen.

1. Pyridylalkan-, Pyridylalken- und Pyridylalkinsäureamide der allgemeinen Formel (I)



worin die Substituenten die folgenden Bedeutungen aufweisen:

R¹ ist ausgewählt aus Wasserstoff, Halogen, Cyano, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Fluoralkyl wie Trifluormethyl, Cycloalkyl, Hydroxyalkyl, Hydroxy, Alkoxy, Cycloalkyloxy, Aralkyloxy wie Benzyloxy, Alkanoyloxy, Alkylthio, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Dialkylaminocarbonyl, Carboxy, Aryl wie Phenyl, Aryloxy wie Phenoxy, Arylthio wie Phenylthio, Heteroaryloxy wie Pyridyloxy, Heteroarylthio wie Pyridylthio, und **NR⁴R⁵**, wobei

R⁴ und **R⁵** unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aralkyl wie Benzyl und Aryl wie Phenyl;

R² ist ausgewählt aus Wasserstoff, Halogen, Cyano, Alkyl, Fluoralkyl wie Trifluormethyl, Hydroxy, Alkoxy und Aralkyloxy wie Benzyloxy;

R³ ist ausgewählt aus Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Hydroxy, Alkoxy und Aralkyloxy wie Benzyloxy;

k ist die Zahl 0 oder 1,

A ist ausgewählt aus

Alkylen, gegebenenfalls ein- bis dreifach substituiert durch Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, Fluor, oder Aryl wie Phenyl;

Alkylen, worin eine Methylenereinheit isoster ersetzt ist durch O, S, **NR⁶**, CO, SO oder SO₂, wobei mit Ausnahme von CO die isostere Substitution nicht benachbart zur Amidgruppe sein kann und **R⁶** ausgewählt ist aus Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Acyl oder Alkansulfonyl;

1,2-Cyclopropylen;

Alkenylen, gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert durch Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, Fluor, Cyan oder Aryl wie Phenyl;

Alkadienylen, gegebenenfalls ein- bis zweifach substituiert durch Alkyl, Fluor, Cyan oder Aryl wie Phenyl;

1,3,5-Hexatrienylen, gegebenenfalls substituiert durch Alkyl, Fluor, Cyan oder Aryl wie Phenyl; und

Ethinylen

D ist ausgewählt aus

Alkylen mit mindestens 3 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert durch Alkyl, Hydroxy, Alkoxy oder Aryl wie Phenyl;

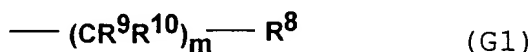
Alkenylen mit mindestens 3 Kohlenstoffatomen oder Alkadienylen mit mindestens 5 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert durch Alkyl, Hydroxy, Alkoxy oder Aryl wie Phenyl;

Alkinylen mit mindestens 3 Kohlenstoffatomen oder Alkeninylen mit mindestens 5 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert durch Alkyl, Hydroxy, Alkoxy oder Aryl wie Phenyl; sowie

Alkylen, Alkenylen oder Alkinylen mit jeweils mindestens 3 Kohlenstoffatomen, worin ein bis drei Methyleinheiten mit Ausnahme der (G)-terminalen Methylengruppe isoster ersetzt sind durch O, S, **NR⁷**, CO, SO oder SO₂, wobei **R⁷** gleichbedeutend mit **R⁶**, aber davon unabhängig ausgewählt ist;

G ist ausgewählt aus G1, G2, G3, G4, G5 oder G6 unter der Maßgabe, daß G mindestens einen aromatischen Ring enthalten muß, wobei

G¹ die Bedeutung



aufweist, wobei

m die Zahl 0 oder 1 ist, und

R⁸ ausgewählt ist aus

Aralkyl wie Benzyl oder Diphenylmethyl, Aryl wie Phenyl; monocyclischen aromatischen fünf- oder sechsgliedrigen Heterocyclen, die ein bis drei Heteroatome enthalten können, ausgewählt aus N und/oder S und/oder O und entweder unmittelbar oder über eine Methylengruppe gebunden sind; anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder partiell hydrierten carbocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 18 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei die Verknüpfung entweder über einen aromatischen oder einen hydrierten Ring und entweder unmittelbar oder über eine Methylengruppe erfolgen kann; anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder partiell hydrierten heterocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 18 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei ein bis drei Ringatome ausgewählt sein können aus N und/oder S und/oder O und die Verknüpfung entweder über einen aromatischen oder einen hydrierten Ring und entweder unmittelbar oder über eine Methylengruppe erfolgen kann;

R⁹ ausgewählt ist aus

Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Cycloalkyl; Aralkyl wie Benzyl, Aryl wie Phenyl;

gesättigten oder ungesättigten, vier- bis siebengliedrigen Heterocyclen, die ein oder zwei Heteroatome enthalten können ausgewählt aus N und/oder S und/oder O;

monocyclischen aromatischen fünf- oder sechsgliedrigen Heterocyclen, die ein bis drei Heteroatome enthalten können ausgewählt aus N und/oder S und/oder O und entweder unmittelbar oder über eine Methylengruppe gebunden sind;

anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder partiell hydrierten carbocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 18 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei die Verknüpfung entweder über einen aromatischen oder einen hydrierten Ring und entweder unmittelbar oder über eine Methylengruppe erfolgen kann;

anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder partiell hydrierten heterocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 18 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei ein bis drei Ringatome ausgewählt sein können aus N und/oder S und/oder O und die Verknüpfung entweder über einen aromatischen oder einen hydrierten Ring und entweder unmittelbar oder über eine Methylengruppe erfolgen kann;

R¹⁰ gleichbedeutend ist mit **R⁹**, aber davon unabhängig ausgewählt, und auch Hydroxy sein kann;

G² die mittels einer Doppelbindung an D gebundene Gruppierung



ist, worin **R⁸** und **R⁹** die vorstehende Bedeutung haben, oder wobei diese Gruppierung $=CR^8R^9$ auch ein über das Kohlenstoffatom verbundenes Ringsystem sein kann, ausgewählt aus

anellierten bi- und tricyclischen partiell hydrierten carbocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 18 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring;

anellierten bi- und tricyclischen partiell hydrierten heterocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 18 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei ein bis drei Ringatome ausgewählt sein können aus N und/oder S und/oder O;

G³ ausgewählt ist aus



oder



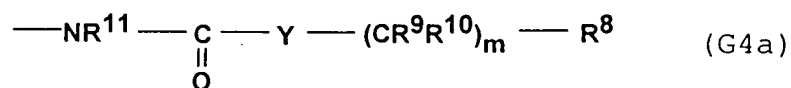
wobei **m** und die Substituenten **R⁸**, **R⁹** und **R¹⁰** die vorstehenden Bedeutungen haben können und

n die Zahl 0, 1 oder 2 ist,

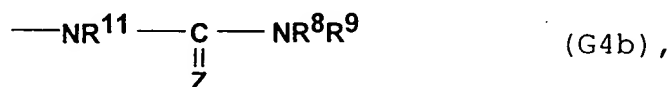
X die Bedeutung **NR¹¹**, O oder S hat, wobei

R¹¹ die gleichen Bedeutungen wie **R⁴** aufweist, aber davon unabhängig ausgewählt ist, oder die Gruppierung **---NR⁸R⁹** auch ein über das Stickstoffatom verbundener Stickstoffheterocyclus sein kann, ausgewählt aus anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder partiell hydrierten heterocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 18 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, die neben dem essentiellen Stickstoffatom ggf. noch 1 oder 2 weitere Heteroatome enthalten können, ausgewählt aus N und/oder S und/oder O; und

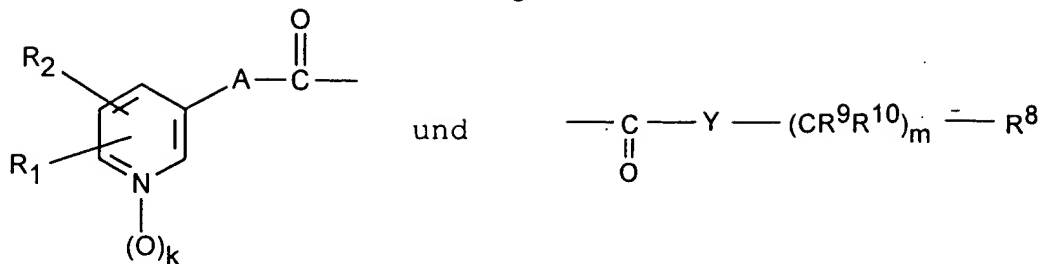
G⁴ mit der Maßgabe, daß das Strukturelement **D---G** insgesamt nicht mehr als 1 Amidgruppierung (**>N-CO-C₂** oder **>C-CO-N<**) enthalten darf, ausgewählt ist aus



oder



wobei **m** und die Substituenten **R⁸**, **R⁹**, **R¹⁰**, **R¹¹** und die Gruppierung **NR⁸R⁹** die vorstehend definierten Bedeutungen mit der Maßgabe haben können, daß die Reste

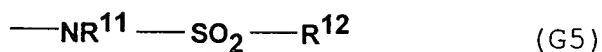


nicht identisch sein dürfen, und

Y ausgewählt ist aus
Methylen, Ethylen, Ethenylen, Cycloalkylen oder eine Bindung darstellt, und

Z die Bedeutung O oder S hat;

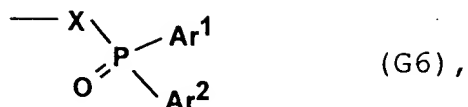
G⁵ die Bedeutung



aufweist, worin **R¹¹** die vorstehende Bedeutung hat, und

R¹² ausgewählt ist aus
Alkyl, Aryl wie Phenyl;
monocyclischen aromatischen fünf- oder sechsgliedrigen Heterocyclen, die ein bis drei Heteroatome enthalten können ausgewählt aus N und/oder S und/oder O;
anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder partiell hydrierten carbocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 18 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei die Verknüpfung entweder über einen aromatischen oder einen hydrierten Ring erfolgen kann;
anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder partiell hydrierten heterocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 18 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei ein bis drei Ringatome ausgewählt sein können aus N und/oder S und/oder O und die Verknüpfung entweder über einen aromatischen oder einen hydrierten Ring erfolgen kann;

G⁶ ausgewählt ist aus



worin X die vorstehenden Bedeutungen haben kann und

Ar¹ und Ar² unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Aryl wie Phenyl oder Naphthyl sowie Heteroaryl wie Pyridyl;

und wobei aromatische Ringsysteme in den Substituenten R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², Ar¹ und Ar² bzw. in den Ringsystemen =CR⁸R⁹ und ---NR⁸R⁹ unabhängig voneinander substituiert sein können durch ein bis drei gleiche oder verschiedene Gruppen ausgewählt aus

Halogen, Cyano, Alkyl, Fluoralkyl wie Trifluormethyl, Cycloalkyl, Aralkyl wie Benzyl, Aryl wie Phenyl, Hydroxy, Hydroxyalkyl, Alkoxy, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertem Alkoxy, Aralkyloxy wie Benzyloxy, Aryloxy wie Phenoxy, Mercapto, Alkylthio, Arylthio wie Phenylthio, Sulfo, Carboxy, Carboxyalkyl, Carboxyalkenyl, Alkoxycarbonyl, Aralkyloxycarbonyl wie Benzyloxycarbonyl, Nitro, Amino, Aminoalkyl, Mono-alkylamino, Di-(alkyl)amino und, für zwei benachbarte Reste am aromatischen Ring, Methylendioxy und

wobei Alkyl- und Cycloalkylreste in der Gruppe G substituiert sein können durch ein oder zwei gleiche oder verschiedene Reste, ausgewählt aus Hydroxy, Carboxy, Alkoxycarbonyl, Aralkyloxycarbonyl wie Benzyloxycarbonyl, Amino, Mono-alkylamino und Di-(alkyl)amino;

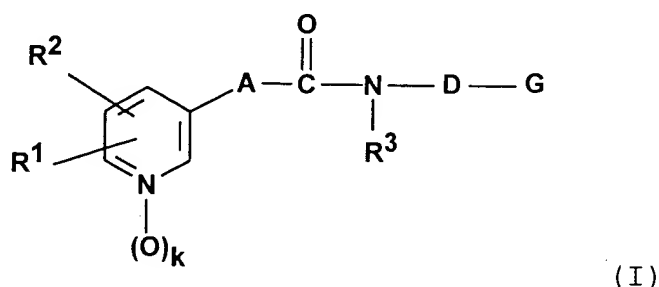
die cis- und trans-Isomeren sowie E- und Z-Isomeren der vorstehend definierten Verbindungen, insbesondere in dem Falle, daß A ein Cyclopropanring ist oder D eine oder mehrere Doppelbindungen

enthält, einschließlich der Enantiomeren, Diastereomeren und sonstigen Isomeren der vorstehend definierten Verbindungen, in ggf. reiner Form oder als deren racemische und/oder nicht-racemische Mischungen;

die Tautomeren der obenstehend definierten Verbindungen ggf. in dem Falle, daß G einen heterocyclischen aromatischen Ring darstellt oder einen solchen bei dessen gleichzeitiger Substitution durch freie Hydroxy-, Mercapto- oder Aminogruppen enthält; sowie die entsprechenden

Säureadditionssalze der vorstehend definierten Verbindungen einschließlich ihrer Hydrate und Solvate.

2. Pyridylalkan-, Pyridylalken- und Pyridylalkinsäureamide der Formel (I)



worin die Substituenten die folgenden Bedeutungen aufweisen:

R¹ ist ausgewählt aus Wasserstoff, Halogen, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkinyl, Trifluormethyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, C₃-C₈-Cycloalkyloxy, Benzyloxy, C₁-C₇-Alkanoyloxy, C₁-C₆-Alkylthio, C₂-C₇-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, C₂-C₇-Alkylaminocarbonyl, C₃-C₁₃-Dialkylaminocarbonyl, Carboxy, Phenyl, Phenoxy, Phenylthio, Pyridyloxy, Pyridylthio, und NR⁴R⁵, wobei

R⁴ und **R⁵** unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkinyl, Benzyl und Phenyl;

R² ist ausgewählt aus Wasserstoff, Halogen, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy und Benzyloxy;

R³ ist ausgewählt aus Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkinyl, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy und Benzyloxy;

k ist 0 oder 1,

A ist ausgewählt aus

C₁-C₆-Alkylen, gegebenenfalls ein- bis dreifach substituiert durch C₁-C₃-Alkyl, Hydroxy, C₁-C₃-Alkoxy, Fluor, oder Phenyl;

C₂-C₆-Alkylen, in denen eine Methyleneneinheit isoster ersetzt ist durch O, S, **NR⁶**, CO, SO oder SO₂, wobei mit Ausnahme von CO die isostere Substitution nicht benachbart zur Amidgruppe sein kann und **R⁶** ausgewählt ist aus Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₁-C₆-Acyl oder C₁-C₆-Alkansulfonyl;

1,2-Cyclopropylen;

C₂-C₆-Alkenylen, gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert durch C₁-C₃-Alkyl, Hydroxy, C₁-C₃-Alkoxy, Fluor, Cyan oder Phenyl;

C₄-C₆-Alkadienylen, gegebenenfalls ein- bis zweifach substituiert durch C₁-C₃-Alkyl, Fluor, Cyan oder Phenyl;

1,3,5-Hexatrienylen, gegebenenfalls substituiert durch C₁-C₃-Alkyl, Fluor, Cyan oder Phenyl; sowie

Ethinylen

D ist ausgewählt aus

C₃-C₁₂-Alkylen, gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert durch C₁-C₆-Alkyl, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy oder Phenyl;

C₃-C₁₂-Alkenylen oder C₅-C₁₂-Alkadienylen, gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert durch C₁-C₆-Alkyl, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy oder Phenyl;

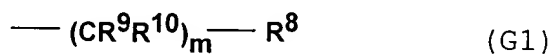
- 10 -

C₃-C₁₂-Alkinylen oder C₅-C₁₂-Alkeninylen, gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert durch C₁-C₆-Alkyl, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy oder Phenyl; und

C₃-C₁₂-Alkylen, C₃-C₁₂-Alkenylen oder C₃-C₁₂-Alkinylen, worin ein bis drei Methylenheiten unter Ausnahme der (G)-terminalen Methylengruppe isoster ersetzt sind durch O, S, **NR**⁷, CO, SO oder SO₂, wobei **R**⁷ gleichbedeutend mit **R**⁶, aber davon unabhängig ausgewählt ist;

G ist aus G1, G2, G3, G4, G5 oder G6 unter der Maßgabe ausgewählt, daß G mindestens einen aromatischen Ring enthalten muß, wobei

G¹ die Bedeutung



aufweist, und

m 0 oder 1 ist,

R⁸ ausgewählt ist aus

Benzyl, Diphenylmethyl, Phenyl;
monocyclischen aromatischen fünf- oder sechsgliedrigen Heterocyclen, die ein bis drei Heteroatome enthalten können ausgewählt aus N und/oder S und/oder O und entweder unmittelbar oder über eine Methylengruppe gebunden sind;
anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder partiell hydrierten carbocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 18, insbesondere mit bis zu 16 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei die Verknüpfung entweder über einen aromatischen oder einen hydrierten Ring und entweder unmittelbar oder über eine Methylengruppe erfolgen kann;
anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder partiell hydrierten heterocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 18, insbesondere bis zu 16 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei ein bis drei Ringatome ausgewählt sein können aus N und/oder S und/oder O und die Verknüpfung entweder über einen aromatischen oder einen hydrierten Ring und entweder unmittelbar oder über eine Methylengruppe erfolgen kann;

- 11 -

R⁹ ausgewählt ist aus
Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl,
C₃-C₈-Cycloalkyl;
Benzyl, Phenyl;
gesättigten oder ungesättigten, vier- bis siebengliedrigen
Heterocyclen, die ein oder zwei Heteroatome enthalten kön-
nen ausgewählt aus N und/oder S und/oder O;

monocyclischen aromatischen fünf- oder sechsgliedrigen He-
terocyclen, die ein bis drei Heteroatome enthalten können
ausgewählt aus N und/oder S und/oder O und entweder unmit-
telbar oder über eine Methylengruppe gebunden sind;
anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder parti-
ell hydrierten carbocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 18,
insbesondere bis zu 16 Ringatomen und mindestens einem
aromatischen Ring, wobei die Verknüpfung entweder über ei-
nen aromatischen oder einen hydrierten Ring und entweder
unmittelbar oder über eine Methylengruppe erfolgen kann;
anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder parti-
ell hydrierten heterocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 18,
insbesondere bis zu 16 Ringatomen und mindestens einem
aromatischen Ring, wobei ein bis drei Ringatome ausgewählt
sein können aus N und/oder S und/oder O und die Verknüp-
fung entweder über einen aromatischen oder einen einen hy-
drierten Ring und entweder unmittelbar oder über eine Me-
thylengruppe erfolgen kann;

10 gleichbedeutend mit **R⁹**, aber davon unabhängig ausgewählt
ist, oder Hydroxy bedeuten kann;

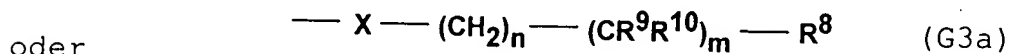
G² die mittels einer Doppelbindung an D gebundene Gruppierung



ist, worin **R⁸** und **R⁹** die vorstehende Bedeutung haben, oder
wobei die Gruppierung $=CR^8R^9$ auch ein über das Kohlen-
stoffatom verbundenes Ringsystem sein kann, ausgewählt aus
anellierten bi- und tricyclischen partiell hydrierten car-
bocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 18, insbesondere bis
zu 16 Ringatomen und mindestens 1 aromatischen Ring;

anellierten bi- und tricyclischen partiell hydrierten heterocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 18, insbesondere bis zu 16 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei ein bis drei Ringatome ausgewählt sein können aus N und/ oder S und/oder O;

G³ ist ausgewählt aus



wobei **m** und die Substituenten **R⁸**, **R⁹** und **R¹⁰** die vorstehenden Bedeutungen haben können und

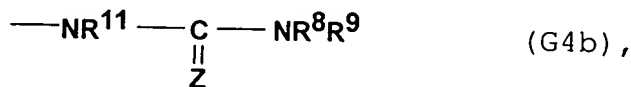
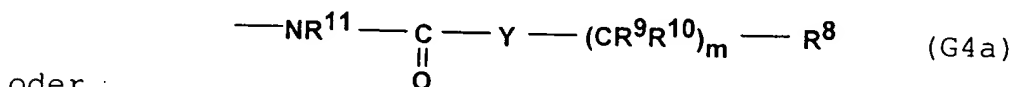
n die Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

X die Bedeutung **NR¹¹**, O oder S hat, wobei

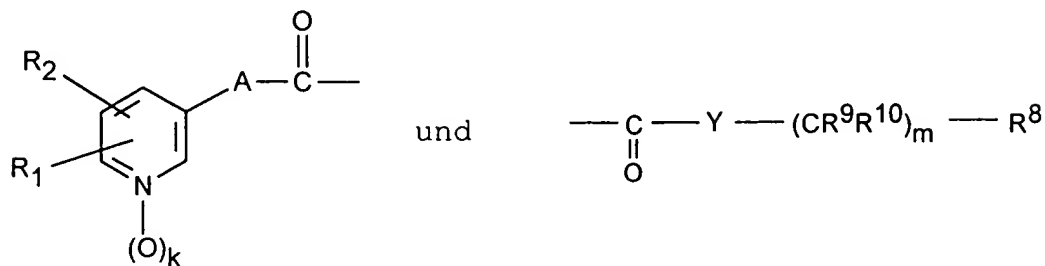
R¹¹ die gleichen Bedeutungen wie **R⁴** aufweist, aber davon unabhängig ausgewählt ist, oder die Gruppierung **--- NR⁸R⁹** auch ein über das Stickstoffatom verbundener Stickstoffheterocyclus sein kann, ausgewählt aus

anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder partiell hydrierten heterocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 16 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, die neben dem essentiellen Stickstoffatom ggf. noch ein oder zwei weitere Heteroatome enthalten können ausgewählt aus N und/oder S und/oder O;

G⁴ mit der Maßgabe, daß das Strukturelement **D---G** insgesamt nicht mehr als 1 Amidgruppierung (**>N-CO-C<** oder **>C-CO-N<**) enthalten darf, ausgewählt ist aus



wobei m und die Substituenten R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} und die Gruppierung NR^8R^9 die vorstehenden Bedeutungen mit der Maßgabe haben können, daß die Reste

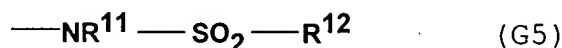


nicht identisch sein dürfen; und

Y ausgewählt ist aus Methylen, Ethylen, Ethenylen, C₃-C₇-Cycloalkylen oder eine Bindung darstellt, und

Z O oder S ist;

G⁵ die Bedeutung



aufweist, worin R^{11} die vorstehende Bedeutung hat, und

R¹² ausgewählt ist aus C₁-C₆-Alkyl, Phenyl;

monocyclischen aromatischen fünf- oder sechsgliedrigen Heterocyclen, die ein bis drei Heteroatome enthalten können ausgewählt aus N und/oder S und/oder O;

anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder partiell hydrierten carbocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 18, insbesondere bis zu 16 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei die Verknüpfung entweder über einen aromatischen oder einen hydrierten Ring erfolgen kann; anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder partiell hydrierten heterocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 18, insbesondere bis zu 16 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei ein bis drei Ringatome ausgewählt sein können aus N und/oder S und/oder O und die Verknüp-

fung entweder über einen aromatischen oder einen einen hydrierten Ring erfolgen kann;

G⁶ ausgewählt ist aus



worin **X** die obenstehende Bedeutungen haben kann, und

Ar¹ und **Ar**² unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Phenyl, Pyridyl oder Naphthyl;

und wobei aromatische Ringsysteme in den Substituenten **R**¹, **R**², **R**³, **R**⁴, **R**⁵, **R**⁸, **R**⁹, **R**¹⁰, **R**¹¹, **R**¹², **Ar**¹ und **Ar**² bzw. in den Ringsystemen **=CR**⁸**R**⁹ und **---NR**⁸**R**⁹ unabhängig voneinander substituiert sein können durch ein bis drei gleiche oder verschiedene Gruppen, ausgewählt aus Halogen, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, Trifluormethyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, Benzyl, Phenyl, Hydroxy, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, C₁-C₆-Alkoxy, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertem C₁-C₆-Alkoxy, Benzyl-oxy, Phenoxy, Mercapto, C₁-C₆-Alkylthio, Phenylthio, Sulfo, Carboxy, C₂-C₇-Carboxyalkyl, C₃-C₇-Carboxyalkenyl, C₂-C₇-Alkoxy-carbonyl, Benzyloxycarbonyl, Nitro, Amino, C₁-C₆-Aminoalkyl, Mono-C₁-C₆-alkylamino, Di-(C₁-C₆-alkyl)amino und, für zwei benachbarte Reste am aromatischen Ring, Methylendioxy und

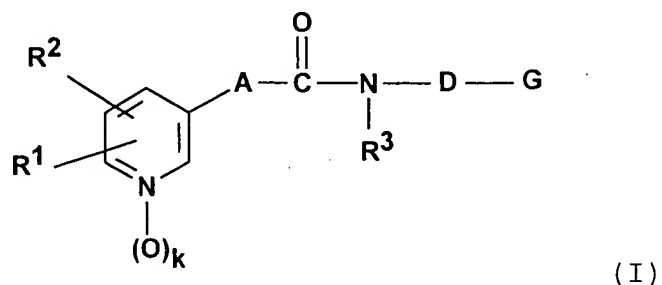
bei Alkyl- und Cycloalkylreste in der Gruppe **G** substituiert sein können durch ein oder zwei gleiche oder verschiedene Gruppen, ausgewählt aus Hydroxy, Carboxy, C₂-C₇-Alkoxy-carbonyl, Benzyloxycarbonyl, Amino, Mono-C₁-C₆-alkylamino und Di-(C₁-C₆-alkyl)amino;

die cis- und trans-Isomeren, E- und Z-Isomeren der vorstehend definierten Verbindungen, insbesondere in dem Falle, daß **A** ein Cyclopropanring ist oder **D** eine oder mehrere Doppelbindungen enthält, einschließlich der entsprechenden Enantiomeren, Diastereomeren und sonstiger Isomeren der vorstehend definierten Verbindungen in ggf. reiner Form oder als deren racemische und/oder nichtracemischen Mischungen;

die Tautomeren der obenstehend definierten Verbindungen ggf. in dem Falle, daß G einen heterocyclischen aromatischen Ring bei gleichzeitiger Substitution durch freie Hydroxy-, Mercapto- oder Aminogruppen darstellt oder enthält; sowie die entsprechenden

Säureadditionssalze der vorstehend definierten Verbindungen einschließlich ihrer Hydrate und Solvate.

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2 gemäß der allgemeinen Formel (I)



worin die Substituenten die folgenden Bedeutungen aufweisen:

- R¹** ist ausgewählt aus
Wasserstoff, Halogen, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, Trifluormethyl, Ethinyl, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Benzyloxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₂-C₅-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, C₃-C₉-Dialkylaminocarbonyl, Carboxy, Phenoxy, Phenylthio und Pyridyloxy;
- R²** ist ausgewählt aus
Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₄-Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy;
- R³** ist ausgewählt aus
Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, Allyl, Hydroxy, C₁-C₃-Alkoxy und Benzyloxy;
- k** ist 0 oder 1,
- A** ist ausgewählt aus
C₁-C₆-Alkylen, gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert durch C₁-C₃-Alkyl, Hydroxy, Fluor oder Phenyl;